SYNTHESE UND NBS-BROMIERUNG VON THIAZOLEN

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

des

Fachbereichs Chemie

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Jürgen Mittner

aus Marienburg

1977

SYNTHESE UND NBS-BROMIERUNG VON THIAZOLEN

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

des

Fachbereichs Chemie

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Jürgen Mittner

aus Marienburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

1. Gutachter: Prof. Dr. B. Krieg
2. Gutachter: Prof. Dr. G. Manecke

Tag der mündlichen Prüfung: 20.1.1977

Die vorliegende Arbeit wurde im Institut für Organische Chemie der Freien Universität Berlin unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. B. Krieg angefertigt.

Herrn Prof. Dr. B. Krieg danke ich für die Gewährung eines Forschungsfreiraumes, seine Aufgeschlossenheit gegenüber den Fragestellungen dieser Arbeit und seine stete Förderung ihres präparativen Aspektes, die wesentlich zum Zustandekommen dieser Arbeit beigetragen hat.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549616_0050

INHALTSVERZEICHNIS

FORMELVERZEICHNIS 10

1 EINLEITUNG UND AUFGABENSTELLUNG 13

2 SYNTHESE VON THIAZOLEN (NACH HANTZSCH) 16
2.1 Einleitung und Aufgabenstellung 16
2.2 Literaturauswertung 19
2.3 Reaktionsmechanismus und Substituenteneinflüsse 20
2.3.1 Reaktionsschritt 1
(α-Halogenketon + Thioamid) 20
Einfluß von R^2 21
Einfluß von R^4 und R^5 21
Einfluß des Halogens 22
2.3.2 Reaktionsschritt 2 (Cyclisierung) 22
2.3.3 Reaktionsschritt 3 (H_2O-Eliminierung) 22
Einfluß von R^2 23
Einfluß von R^4 23
Einfluß von R^5 23
2.3.4 Einfluß des Thioamids (R^2-$CSNH_2$) 23
Reaktionsgeschwindigkeit 23
Reaktionsprodukte 23
Beständigkeit der Zwischenprodukte 24
2.3.5 Einfluß von R^4 im α-Halogenketon
(R^4-CO-CHX-R^5) 24
Reaktionsgeschwindigkeit 24
Reaktionsprodukte 24
Beständigkeit der Zwischenprodukte 24
2.3.6 Einfluß von R^5 im α-Halogenketon 25
Reaktionsgeschwindigkeit 25
Reaktionsprodukte 25
Beständigkeit der Zwischenprodukte 25
2.3.7 Einfluß des Halogens 25
2.4 Prüfung der abgeleiteten Regeln durch
das Experiment 26
2.4.1 Einfluß der Thioamidkomponente 26

2.4.2 Einfluß der α-Halogenketonkomponente (R^5 = H) 27
Umsetzungen mit Brombrenztraubensäure-äthylester 28
Umsetzungen mit Chloracetaldehyd 28
Umsetzungen mit Phenacylbromid 29
Umsetzungen mit Bromaceton 30
2.4.3 Einfluß der α-Halogenketonkomponente (R^5 ≠ H) 31
Umsetzungen mit Chlorformylessigester 32
Umsetzungen mit Chloroxalessigester 32
Umsetzungen mit Chloracetessigester 32
Umsetzungen mit 3-Halogen-butan-2-on 33
Umsetzungen mit α-Brompropiophenon 33
2.4.4 Einfluß des Halogenatoms auf die Reaktion 34
2.5 Gesamtübersicht und Anwendungsbeispiel (Syntheseplanung von Vinylthiazolen) 35

3 NBS-BROMIERBARKEIT VON THIAZOLEN 37
3.1 Einflüsse auf das Verhältnis Kernbromierung zu Seitenkettenbromierung 37
3.1.1 Einfluß der Reaktionsbedingungen 37
3.1.2 Seitenkettenaktivierende Wirkung von Elektronenacceptoren 38
3.1.3 In den Kern bzw. in die Seitenkette dirigierende Wirkung von Substituenten 39
3.2 Experimentelle Überprüfung der Voraussagen 42
3.2.1 NBS-Bromierung von Methylthiazol-carbonsäureestern 42
3.2.2 NBS-Bromierung von Methylphenylthiazolen 43
3.2.3 NBS-Bromierung von ausschließlich methylsubstituierten Thiazolen 44
NBS-Bromierung von 2.4-Dimethylthiazol 46
NBS-Bromierung von 4-Methylthiazol 46
3.2.4 NBS-Bromierung von äthylsubstituierten Thiazolen 48
NBS-Bromierung von 2-Äthylthiazol-4.5-dicarbonsäurediäthylester 48

NBS-Bromierung von 2-Äthyl-4-methyl-thiazolderivaten 48
NBS-Bromierung von Äthylthiazolen mit freier Position im Kern 49
3.3 Gesamtübersicht und Anwendung 50
3.3.1 Überblick über die experimentellen Ergebnisse 50
3.3.2 Regeln über die dirigierende Wirkung von Substituenten 51
3.3.3 Anwendungsbeispiel : Syntheseplanung von Vinylthiazolen 53

4 BROMIERTE ALKYLTHIAZOLDERIVATE 55
4.1 Einleitung 55
4.1.1 Bisherige Synthesewege 55
4.1.2 Bisher bekannte Bromalkylthiazole 56
4.1.3 Anwendungsgebiete 58
4.2 Trennung und Reindarstellung der bromierten Alkylthiazolderivate 59
4.2.1 Probleme der Trennung 59
4.2.2 Trennung von Mono-, Di- und Tribrom-derivaten 60
4.2.3 Trennung isomerer Bromierungsprodukte 61
4.3 Charakterisierung der bromierten Alkylthiazol-derivate 62
4.3.1 IR-Spektren 63
4.3.2 Massenspektren 63
4.3.3 ^{1}H-NMR-Spektren 64

5 UMSETZUNG DER BROMMETHYLVERBINDUNGEN ZU PHOSPHONIUMSALZEN UND VINYLTHIAZOLEN 68
5.1 Darstellung der Phosphoniumsalze 68
5.2 Darstellung von Vinylthiazolcarbonsäure-äthylestern 71

6 NBS-BROMIERUNG VON 4-HYDROXY-2-METHYL-2-THIAZOLINEN 73

7 EXPERIMENTELLER TEIL 74
7.1 Versuche zur HANTZSCHen Thiazolsynthese 75
7.1.1 Umsetzungen von Brombrenztraubensäure-äthylester mit Thioamiden 75
7.1.2 Umsetzungen von Chloracetaldehyd mit Thioamiden 80
7.2.3 Umsetzungen von Phenacylbromid mit Thioamiden 82
7.1.4 Umsetzungen von Bromaceton mit Thioamiden 83
7.1.5 Umsetzungen von Chloraceton mit Thioamiden 87
7.1.6 Umsetzungen von Chlorformylessigester mit Thioamiden 87
7.1.7 Umsetzungen von Chloroxalessigester mit Thioamiden 88
7.1.8 Umsetzungen von Chloracetessigester mit Thioamiden 89
7.1.9 Umsetzungen von 3-Brombutan-2-on mit Thioamiden 91
7.1.10 Umsetzungen von 3-Chlorbutan-2-on mit Thioamiden 91
7-1.11 Umsetzungen von α-Brompropiophenon mit Thioamiden 92
7.2 Umsetzung von methylsubstituierten Thiazolen mit NBS 94
7.2.1 Umsetzung von 4-Methylthiazol-5-carbonsäureäthylester mit NBS 95
7.2.2 Umsetzung von 4-Methylthiazol-2-carbonsäureäthylester mit NBS 98
7.2.3 Umsetzung von 2-Methylthiazol-4-carbonsäureäthylester mit NBS 101
7.2.4 Umsetzung von 2-Methyl-4-phenylthiazol mit NBS bzw. Brom 103
7.2.5 Umsetzung von 5-Methyl-4-phenylthiazol mit NBS 106
7.2.6 Umsetzung von 4-Methyl-2-phenylthiazol mit NBS 107
7.2.7 Umsetzung von 4-Methylthiazol mit NBS 110

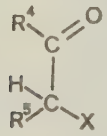
7.2.8 Umsetzung von 2.4-Dimethylthiazol mit NBS 111
7.3 Umsetzung von Äthylsubstituierten Thiazolen mit NBS 111
7.3.1 Umsetzung von 2-Äthylthiazol-4-carbonsäureäthylester mit NBS 111
7.3.2 Umsetzung von 2-Äthylthiazol-4.5-dicarbonsäurediäthylester mit NBS 112
7.3.3 Umsetzung von 2-Äthyl-4-methylthiazol-5-carbonsäureäthylester mit NBS 114
7.3.4 Umsetzung der 2-Äthylthiazole 3f, 3n und 3k mit NBS 117
7.4 Umsetzung von 4-Hydroxy-2-methyl-2-thiazolin mit NBS 118
7.5 Darstellung von Vinylthiazolcarbonsäure-Äthylestern 119

8 ZUSAMMENFASSUNG 123

9 LITERATURVERZEICHNIS 127

FORMELVERZEICHNIS

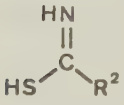
1. α-Halogenketone



1a-l

1	R^4	R^5	X
a	COOEt	H	Br
b	H	H	Cl
c	C_6H_5	H	Br
d	CH_3	H	Br
e	CH_3	H	Cl
f	H	COOEt	Cl
g	COOEt	COOEt	Cl
h	CH_3	COOEt	Cl
j	CH_3	CH_3	Br
k	CH_3	CH_3	Cl
l	C_6H_5	CH_3	Br

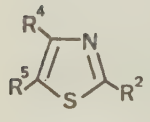
2. Thioamide



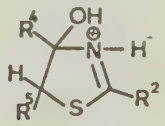
2a-h

2	R^2	2	R^2
a	H	e	COOEt
b	CH_3	f	$CH_2OCOC_6H_5$
c	C_2H_5	g	$CH(CH_3)OCOC_6H_5$
d	C_6H_5	h	$p\text{-}C_6H_4\text{-}CH_3$

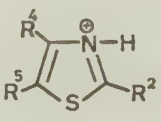
3. Zwischenprodukte der HANTZSCHen Thiazolsynthese und unbromierte Thiazole



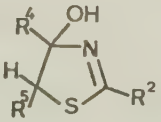
3a-v



5a-v



6a-v



8a-v

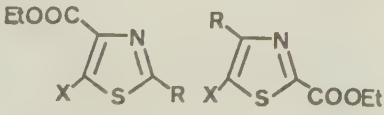
3,5,6,8	R^2	R^4	R^5	X
a	H	COOEt	H	Br
b	CH_3	COOEt	H	Br
c	C_2H_5	COOEt	H	Br
d	C_6H_5	COOEt	H	Br
e	CH_3	H	H	Cl

3,5,6,8	R^2	R^4	R^5	X
f	C_2H_5	H	H	Cl
g	C_6H_5	H	H	Cl
h	p-C_6H_4-CH_3	H	H	Cl
j	CH_3	C_6H_5	H	Br
k	C_2H_5	C_6H_5	H	Br
l	H	CH_3	H	Br
m	CH_3	CH_3	H	Br
n	C_2H_5	CH_3	H	Br
o	C_6H_5	CH_3	H	Br
p	COOEt	CH_3	H	Br
q	H	CH_3	COOEt	Cl
r	CH_3	CH_3	COOEt	Cl
s	C_2H_5	CH_3	COOEt	Cl
t	H	C_6H_5	CH_3	Br
u	CH_3	C_6H_5	CH_3	Br
v	$CH_2OCOC_6H_5$	COOEt	H	Br

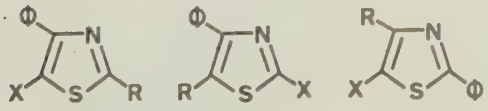
4. Bromierte Thiazole und Folgeprodukte

Ort und Grad der Bromierung wird durch Anfügen eines zweiten Buchstabens an die Nummer der unbromierten Verbindung ausgedrückt.

4a Stammsubstanzen : methylsubstituierte Thiazole



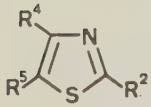
3b-3bh 3p-3ph 3q-3qh



3j-3jg 3t-3tg 3o-3og

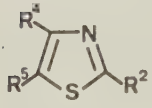
3b,3p,3q;3j,3t,3o	R	X
	CH_3	H
b	CH_2Br	H

3b,3p,3q;3j,3t,3o	R	X
c	$CHBr_2$	H
d	CBr_3	H
e	CH_3	Br
f	CH_2Br	Br
g	$CH_2P(C_6H_5)_3^+ Br^-$	H
h	$CH=CH_2$	H



31-31h

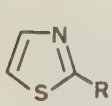
	31	31b	31c	31d	31e	31f	31g	31h
R^2	H	H	Br	H	H	Br	H	Br
R^4	CH_3	CH_2Br	CH_3	CH_3	$CHBr_2$	CH_2Br	CH_2Br	CH_3
R^5	H	H	H	Br	H	H	Br	Br



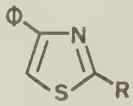
3m-3me

3m	R^2	R^4	R^5
	CH_3	CH_3	H
b	CH_3	CH_3	Br
c	CH_3	CH_2Br	H
d	CH_3	CH_2Br	Br
e	CH_2Br	CH_3	Br

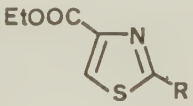
4b Stammsubstanzen : äthylsubstituierte Thiazole



3f-3fb



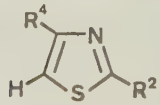
3k-3kb



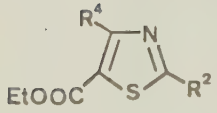
3c-3ca

3f,3k,3c	R
	CH_2CH_3
a	$CHBrCH_3$
b	CBr_2CH_3

4c Stammsubstanzen : äthyl-methylsubstituierte Thiazole



3n-3nd



3s-3sd

3n,3s	R^2	R^4
	CH_2CH_3	CH_3
a	$CHBrCH_3$	CH_3
b	CH_2CH_3	CH_2Br
c	$CHBrCH_3$	CH_2Br
d	CBr_2CH_3	CH_3

1 EINLEITUNG UND AUFGABENSTELLUNG

Polymerisierbare Thiazole (z.B. Vinylthiazole) lassen komplexbildende Eigenschaften erwarten; daher waren sie für unseren Arbeitskreis von Interesse. Insbesondere gilt dies für Thiazole mit Substituenten, die wie z.B. -COOR zur Ausbildung von besonders stabilen Chelatkomplexen befähigt sein sollten.
In der vorangegangenen Diplomarbeit [1] war festgestellt worden, daß sich Vinylthiazole verhältnismäßig einfach aus seitenkettenbromierten Alkylthiazolen darstellen ließen. Das Problem war dabei die Darstellung letztgenannter Verbindungen. Ein Vertreter hatte sich in der Diplomarbeit durch NBS-Bromierung der entsprechenden Methylverbindung gewinnen lassen.

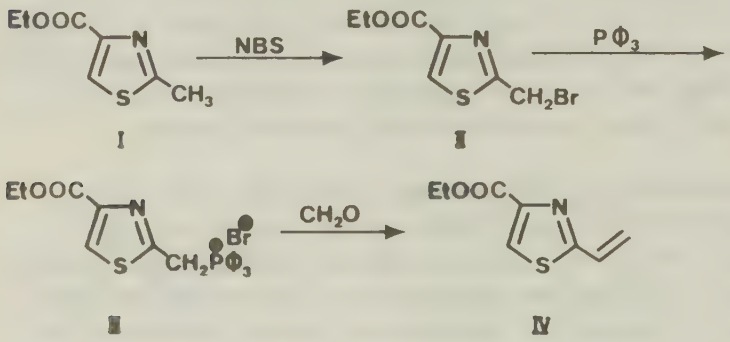
Die Aufgabenstellung vorliegender Arbeit war daher die Synthese und NBS-Bromierung von Thiazolen. Dabei war stets ein Aspekt die Syntheseplanung von Vinylthiazolen, insbesondere von Vinylthiazolcarbonsäureestern. Da aber Thiazolverbindungen in vielfacher Hinsicht von ständig steigender Bedeutung[+] sind und da α-bromierte Alkylthiazole als Zwischenprodukte vielseitig Verwendung finden können (vergl. 4.1.3), bestand auch ein über obengenannten Rahmen hinausgehendes Interesse an den hier behandelten Themen.

Die Arbeit besteht aus zwei Hauptteilen. Der erste Teil (Kapitel 2) befaßt sich mit Möglichkeiten und Grenzen einer in den letzten Jahren in den Mittelpunkt des präparativen Interesses getretenen Variante der HANTZSCHen Thiazolsynthese. Die

---

[+]) Während die Chem. Abstr. in den Bänden 66 bis 75 (1967-72) im Mittel nur 11 Literaturzitate pro Band über Verwendung von Thiazolen zitieren, liegt für die Bände 76 bis 81 (1973-75) der Mittelwert bei ca. 40 derartigen Veröffentlichungen. Dabei nimmt der Anteil der Patente zu: Während sie 1972/3 nur 30% der diesbezüglichen Veröffentlichungen ausmachten, waren es 1974 über die Hälfte. Hauptanwendungsgebiete sind Biocide und pharmakologisch wirksame Substanzen (je ca. 70 Veröffentlichungen in den Jahren 1971-74).

besondere Problematik dieses Themas wird in der Finleitung zu Kapitel 2 erörtert.
Im zweiten Teil wird die NBS-Bromierung im Thiazolsystem untersucht. Aus den im folgenden erläuterten Gründen ist dieser Teil in drei Kapitel aufgeteilt worden.
In der vorangegangenen Diplomarbeit war zur Darstellung von 2-Vinylthiazol-4-carbonsäureäthylester (IV) die entsprechende Methylverbindung (I) mit NBS in das Brommethylderivat II



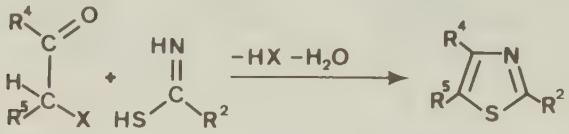
überführt worden. Damit war es zum erstenmal gelungen, ein Alkylthiazol mit NBS in der Seitenkette zu bromieren, das noch eine Position am Kern frei hatte. Bisher war in der Literatur [2-4]) in solchen Fällen nur Kernbromierung beschrieben worden. Es sollte infolgedessen die Ursache dieses unterschiedlichen Verhaltens geklärt werden , und es war zu prüfen, ob sich daraus eine allgemein anwendbare präparative Methode ergeben würde.
Die Brommethylverbindung II war nicht isoliert, sondern aus dem Reaktionsgemisch als Phosphoniumsalz III gefällt worden. Im Rahmen dieser Arbeit sollte aus den oben genannten Gründen geprüft werden, ob sich die entstandenen Bromalkylthiazole isolieren und analysenrein darstellen ließen.
Schließlich war zu untersuchen, ob sich die Brommethylverbindungen allgemein in Phosphoniumsalze überführen ließen und ob aus diesen Phospshoniumsalzen allgemein die Vinylverbindungen nach WITTIG darstellbar waren und sich analysenrein isolieren ließen.

Es ergaben sich also drei Aufgabenstellungen:
- Untersuchung der NBS-Bromierung an Thiazolen (Kapitel 2)
- Isolierung von Bromalkylthiazolen (Kapitel 3)
- Darstellung der Phosphoniumsalze von Brommethylthiazolen mit anschließender Darstellung von Vinylthiazolcarbonsäure-äthylestern (Kapitel 4).

2 SYNTHESE VON THIAZOLEN (NACH HANTZSCH)

2.1 Einleitung und Aufgabenstellung

Zur Darstellung von Thiazolen eignet sich in der Regel die HANTZSCHe Thiazolsynthese am besten [5,6-8]. Dabei wird ein α-Halogenketon 1 mit einem Thioamid 2 unter Abspaltung von HX und H_2O zum Thiazol 3 umgesetzt.



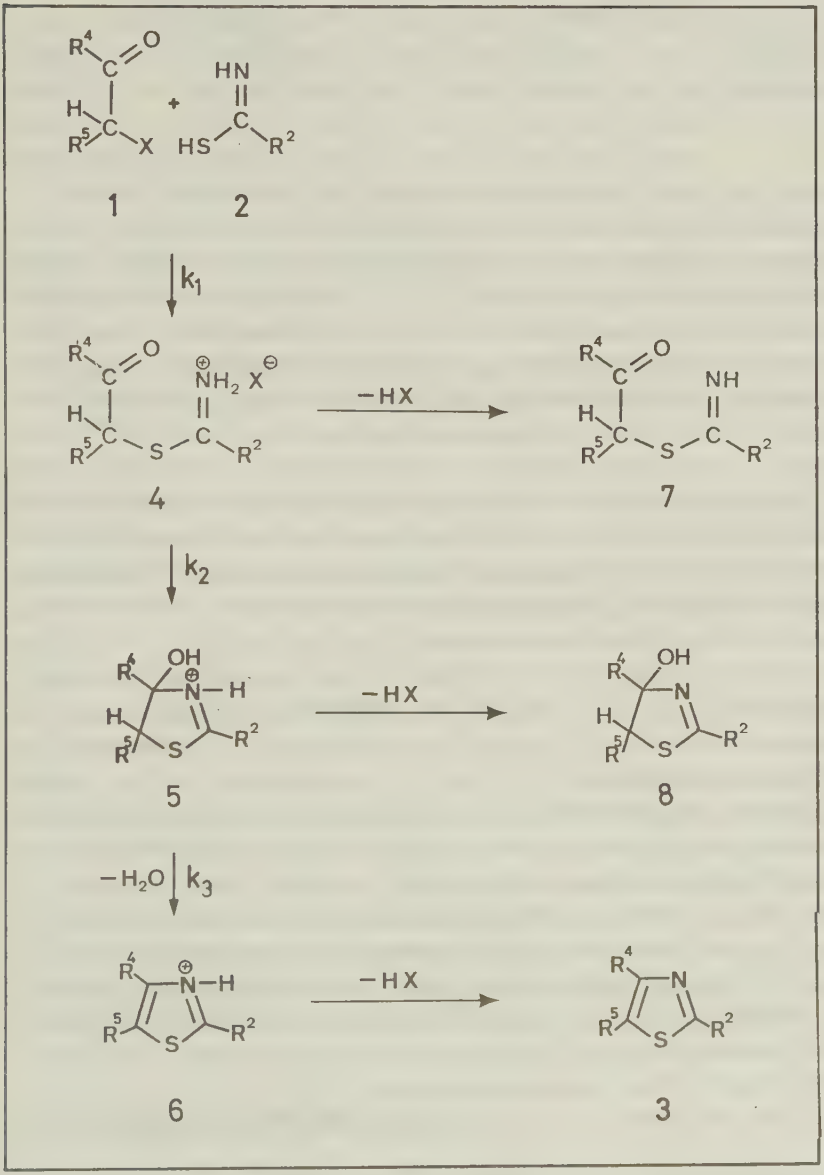
1 2 3

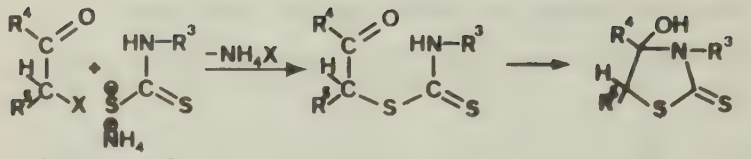
Schon STEUDE [9] konnte 1891 ein Zwischenprodukt isolieren, das um HX ärmer als die Ausgangsverbindungen, aber um H_2O reicher als das Thiazol war, so daß als erster Schritt eine HX- Abspaltung angenommen werden mußte. Der Syntheseverlauf läßt sich also nach Schema 1 darstellen.

Im ersten Schritt kann man das Entstehen des Hydrohalogenids eines S-β-Ketoalkyl-thioimidsäureesters 4 postulieren, das sich in das cyclo-oxo-tautomere 4-Hydroxythiazolin-hydrohalogenid 5 umlagert. 5 (bzw. 4) läßt sich nun entweder durch Abspaltung von HX in die freie Base 8 (bzw. 7) oder durch Abspaltung von H_2O in das Thiazoliumsalz 6 überführen. Aus 6 erhält man dann durch Abspaltung von HX das Thiazol 3.

STEUDE und nachfolgende Autoren [10-14] nahmen für die Zwischenprodukte die Struktur 4 bzw. für die daraus erhaltene Base die Struktur 7 an. Diese Auffassung konnte sich bis in die neueste Zeit halten, obwohl YOSHIDA et al. [15] schon 1955 für die Kondensationsprodukte aus α-Halogenketonen 1 und Dithiocarbamaten 9 aufgrund der IR-Spektren nachwiesen, daß sie in der Ringstruktur 11 und nicht in der offenkettigen Form 10 vorliegen. 1968 konnten CHANON und METZGER [16] die Struktur 11 durch NMR-Messungen bestätigen. Ausgehend von diesen Ergebnissen unter-

Schema 1 Syntheseverlauf der HANTZSCHen Thiazolsynthese





1 9 10 11

suchten sie auch die Zwischenprodukte der HANTZSCHen Thiazolsynthese NMR-spektroskopisch. Sie stellten in beiden von ihnen untersuchten Fällen die cyclische Struktur 5 bzw. 8 fest. Seitdem sind mehrere Arbeiten [5,17-22] über die Zwischenprodukte der HANTZSCHen Thiazolsynthese erschienen. Bei allen N-unsubstituierten Verbindungen wurde die Ringstruktur gefunden. Nur bei den Hydrohalogeniden einiger N-alkylierter Verbindungen konnte die offene Struktur 4 bewiesen werden [20].

Die Zwischenverbindungen 5 sind von präparativem Interesse; vor allem deshalb, weil sie beim Vereinigen der kalten acetonischen Lösungen der Ausgangsverbindungen in oft guten Ausbeuten ausfallen und durch Nachwaschen mit Aceton leicht von den Ausgangsverbindungen zu befreien sind.
Durch sauer katalysierte H_2O-Eliminierung lassen sich die Verbindungen 5 (bzw. 8) dann in die Thiazoliumsalze 6 überführen, aus denen die Thiazole 3 durch Behandeln mit $NaHCO_3$ leicht zugänglich sind.
Die Vorteile der Methode liegen auf der Hand: Man gelangt auf schonende Art und Weise unter geringem Arbeitsaufwand ohne Trennprobleme zu sauberen Thiazolen.
Durch einige Arbeiten wurde in letzter Zeit der Eindruck erweckt, als sei diese Methode allgemein und problemlos anwendbar [5,17,18]. Daher wurde in der vorliegenden Arbeit versucht, alle benötigten Thiazole durch Reaktion der Ausgangskomponenten in kaltem Aceton zu synthetisieren. Dabei zeigte sich, daß es prinzipiell drei Möglichkeiten gab :
1. Es fiel wie erwartet das Hydroxythiazolinhydrohalogenid 5 aus.
2. Es fiel das entsprechende Thiazoliumsalz 6 aus.

3. Es fiel kein kristallines Produkt an.
Die Synthesemethode scheint also keineswegs allgemein anwendbar zu sein.
Da es sich aber aus den oben genannten Gründen um eine präparativ wertvolle Methode handelt, die in der Literatur der letzten Jahre steigende Beachtung findet, sollte in der vorliegenden Arbeit untersucht werden, ob die Art der Ausgangsverbindungen einen Einfluß auf das Reaktionsergebnis hat.

Um ein kristallines Hydrohalogenid zu erhalten, sind offensichtlich zwei Voraussetzungen nötig. Es muß sich das entsprechende Produkt bilden und das gebildete Produkt muß dann kristallin ausfallen. Über das zweite Kriterium läßt sich wenig vorhersagen. Kristallabscheidung kann durch zu gute Löslichkeit, Übersättigung oder Ausölen verhindert werden. Die Erfahrung [8] zeigt, daß Thiazoliumsalze eher als die Hydroxythiazolinhydrohalogenide dazu neigen, in Aceton gut löslich zu sein bzw. als Öl anzufallen. Daher scheint es vielfach erwünscht, das meist mäßig lösliche Hydroxythiazolinhydrohalogenid auch dann abzufangen und zu reinigen, wenn man ein Thiazol synthetisieren will. Noch wünschenswerter ist es natürlich - falls man Thiazole darstellen will -, wenn gleich das Thiazoliumsalz kristallin ausfällt.
Obwohl Substituenteneinflüsse auf das Kristallisationsverhalten schwer erfaßbar sind, schien es sinnvoll, zunächst zu untersuchen, welche Ausgangsmaterialien eine Umsetzung zum Hydroxythiazolinhydrohalogenid oder Thiazoliumsalz erwarten lassen. Dazu sollte in folgenden drei Schritten vorgegangen werden :
1. Durchsicht der Literatur auf entsprechende Hinweise.
2. Betrachtungen zum Reaktionsmechanismus und Ableitung daraus zu erwartender Substituenteneinflüsse.
3. Beurteilung dieser Erwartungen aufgrund der Ergebnisse der eigenen Versuche.

2.2 Literaturauswertung

Bei Durchsicht der Literatur fallen folgende Einschränkungen der Synthesemethode auf :

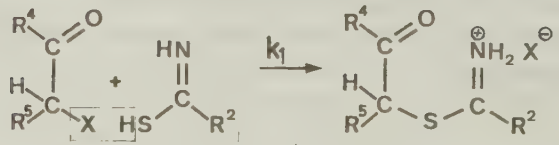
1. Vor 1968 werden lediglich Zwischenverbindungen mit elektronenziehenden Gruppen in 4-Stellung beschrieben.
2. Reaktionen mit ausgesprochen elektronenziehenden Substituenten in 2-Stellung werden nicht beschrieben.
3. Über Reaktionen, bei denen das Arbeiten in Aceton nicht zur Ausbildung einer Fällung führt, wurden keine Angaben gefunden.
4. An Reaktionen in Aceton, die zur Ausfällung von Thiazoliumsalzen führen, ließen sich lediglich Umsetzungen mit Thioharnstoffderivaten [7] finden, bei denen R^4 stets $-CH_2Cl$ war.
5. Es wurden nur in 2 Veröffentlichungen [5,23] Verbindungen des Typs 5 mit einem Substituenten in 5-Stellung beschrieben.

2.3 Reaktionsmechanismus und Substituenteneinflüsse

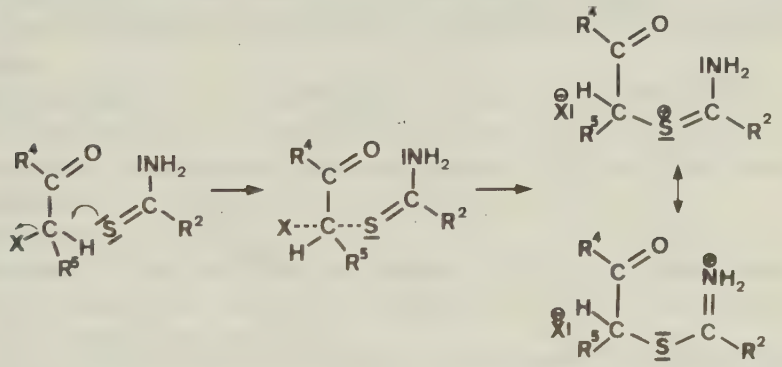
Will man eine hohe Konzentration an Hydroxythiazolinhydrohalogenid 5 erreichen, so muß die Bildungsgeschwindigkeit (charakterisiert durch k_1 bzw. k_2 in Schema 1) hoch, die Geschwindigkeit der Weiterreaktion (charakterisiert durch k_3) hingegen niedrig sein. Um beurteilen zu können, von welchen Faktoren k_1, k_2 und k_3 abhängig sind, muß auf den Reaktionsmechanismus der drei Reaktionsstufen eingegangen werden.

2.3.1 Reaktionsschritt 1 (α-Halogenketon + Thioamid)

Der erste Reaktionsschritt stellt eine Substitutionsreaktion dar. Es ist also zu prüfen, ob es sich um eine S_N1- oder S_N2-Reaktion handelt.



α-Halogenketone sind dafür bekannt [24,25a], daß sie in der Regel nach S_N2 reagieren. Denn durch die CO-Gruppe mit ihrem -M- und -I-Effekt wird der S_N2-Übergangszustand mit seinem Elektronenüberschuß am Reaktionszentrum stabilisiert, der S_N1-Übergangszustand mit seinem Elektronenmangel hingegen destabilisiert. Also darf man auch hier einen S_N2-Mechanismus annehmen, zumal auch das Lösungsmittel Aceton als dipolares aprotisches Lösungsmittel die S_N2-Reaktion begünstigt [26].
Der Reaktionsmechanismus läßt sich also folgendermaßen formulieren :



Der daraus folgende Einfluß von R^2, R^4, R^5 und X auf die Reaktionsgeschwindigkeit des ersten Reaktionsschrittes wird im folgenden erörtert.

Einfluß von R^2

Der erste Reaktionsschritt wird durch solche Substituenten R^2 begünstigt werden, die die nucleophile Kraft des Thioamids steigern, d.h. durch Substituenten, die +I- und/oder +M-Effekt zeigen, wie $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-NR_2$ usw. Dagegen wird die Reaktionsgeschwindigkeit des ersten Reaktionsschrittes bei Thioamiden mit R^2 mit -I- und/oder -M-Effekt, wie -COOEt, herabgesetzt sein.

Einfluß von R^4 und R^5

Die elektronischen Einflüsse von R^4 und R^5 sind nur schwach ausgeprägt, da z.B. ein Elektronensog einerseits die Anlagerung des Nucleophils erleichtert, andererseits die Ablösung von X^- erschwert. Insgesamt begünstigen elektronenziehende

Substituenten die Reaktivität etwas, da ja im Übergangszustand ein Elektronenüberschuß am Reaktionszentrum herrscht.
Wichtiger sind bei S_N2-Reaktionen die sterischen Effekte, so daß Substituenten am Reaktionszentrum (R^5) die Reaktion um so stärker sterisch hindern sollten [25b], je sperriger sie sind.

Einfluß des Halogens

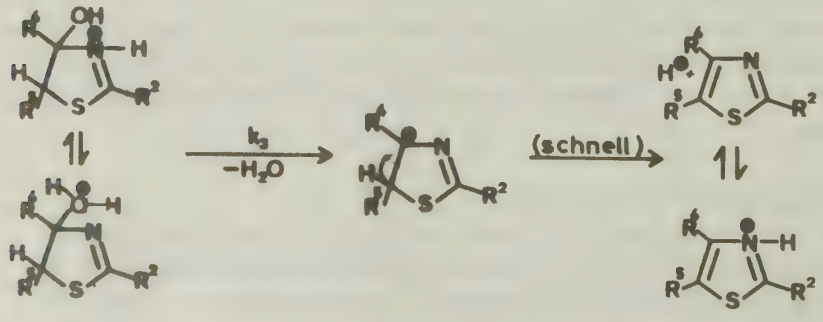
Da Aceton ein verhältnismäßig weiches aprotisches Lösungsmittel ist, ist hier Br^- als weichere Base eine bessere Abgangsgruppe als Cl^- [25c], so daß die α-Bromketone im ersten Reaktionsschritt schneller reagieren sollten als die α-Chlorketone.

2.3.2 Reaktionsschritt 2 (Cyclisierung)

Da bei keiner Synthese eines N-unsubstituierten Thiazols ein offenkettiges Zwischenprodukt gefunden wurde, scheint der zweite Reaktionsschritt nicht geschwindigkeitsbestimmend zu sein, so daß Überlegungen zu k_2 nicht im Vordergrund stehen.

2.3.3 Reaktionsschritt 3 (H_2O-Eliminierung)

Der dritte Reaktionsschritt ist eine sauer katalysierte Dehydratisierung und somit eine typische E1-Eliminierung [27].



Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist dabei die Bildung des Carbeniumions. Die Reaktion wird daher von allen Substituenten begünstigt werden, die das Carbeniumion stabilisieren können. Dagegen sollte das 4-Hydroxythiazolinhydrohalogenid um so stabiler sein, je stärker die Substituenten das Carbeniumion destabilisieren. Das hat für den Einfluß der Substituenten R^2, R^4 und R^5 auf die Reaktionsgeschwindigkeit des dritten Reaktionsschrittes die folgenden Konsequenzen.

Einfluß von R^2

Substituenten R^2 mit +I- und/oder +M-Effekt sollten k_3 vergrößern, solche mit -I- und/oder -M-Effekt hingegen verkleinern.

Einfluß von R^4

Der Einfluß von R^4 sollte qualitativ dem von R^2 gleich sein, wegen der größeren Nähe des Reaktionszentrums jedoch stärker ausgeprägt.

Einfluß von R^5

Zwischen R^5 und dem Reaktionszentrum ist keine Resonanz möglich, daher wirkt nur ein +I-Effekt von R^5 auf k_3 vergrößernd, ein -I-Effekt verkleinernd.

Aufgrund dieser Vorstellungen vom Reaktionsmechanismus lassen sich die folgenden Aussagen formulieren.

2.3.4 Einfluß des Thioamids (R^2-$CSNH_2$)

Reaktionsgeschwindigkeit

Durch die Thioamidkomponente wird in erster Linie die Reaktionsgeschwindigkeit beeinflußt. Dabei werden durch Substituenten mit +I- und/oder +M-Effekt (elektronenschiebende Substituenten) wie $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-NR_2$ die Reaktionsgeschwindigkeiten beider betrachteter Teilschritte erhöht, durch Substituenten mit -I- und/oder -M-Effekt wie -COOEt hingegen erniedrigt.

Reaktionsprodukte

Welches Reaktionsprodukt zu erwarten ist, läßt sich aufgrund

der Thioamidkomponente nicht ohne weiteres vorhersagen, da k_1 und k_3 gleichsinnig beeinflußt werden und die Möglichkeit, Zwischenprodukte abzufangen, zunächst vom Verhältnis k_1/k_3 abhängt. Dagegen wird man erwarten, daß reaktionsgeschwindigkeitssenkende Substituenten wie -COOEt die Bildung von Nebenprodukten (z.B. durch sauer katalysierte Verharzung des α-Halogenketons oder Hydrolyse des Thioamids) fördern, Substituenten mit +I- und/oder +M-Effekt hingegen zur Minderung von Nebenreaktionen beitragen.

Beständigkeit der Zwischenprodukte

Während die Möglichkeit zur Isolierung der Zwischenprodukte vom Verhältnis k_1/k_3 abhängig ist, wird die Stabilität der einmal isolierten Zwischenverbindungen nur noch von k_3 bestimmt. Da k_3 durch Substituenten mit +I- und/oder +M-Effekt wie $-CH_3$ oder $-NR_2$ erhöht wird, sollten derartige Zwischenprodukte weniger stabil sein als solche, bei denen R^2 einen -I- und/oder -M-Effekt zeigt.

2.3.5 Einfluß von R^4 im α-Halogenketon (R^4-CO-CHX-R^5)

Reaktionsgeschwindigkeit

Aus der Kenntnis von R^4 kann nicht ohne weiteres auf die Reaktionsgeschwindigkeit geschlossen werden, da k_1 und k_3 von R^4 gegensinnig beeinflußt werden. Kommt es allerdings zur Ausfällung eines Hydroxythiazolinhydrohalogenids, so wird seine Bildung durch Substituenten R^4 mit -I- und/oder -M-Effekt leicht beschleunigt.

Reaktionsprodukte

Durch R^4 wird in erster Linie die Art des Reaktionsproduktes beeinflußt. Substituenten mit -I- und/oder -M-Effekt wie z.B. -COOEt erhöhen k_1 und erniedrigen k_3, so daß das Verhältnis k_1/k_3 insgesamt stark erhöht wird und somit die Möglichkeit zur Isolierung von Zwischenprodukten sehr begünstigt wird.

Beständigkeit der Zwischenprodukte

Dieselben Substituenten R^4 (d.h. mit -I- und/oder -M-Effekt),

die die Bildungsgeschwindigkeit der Zwischenprodukte fördern, erhöhen auch ihre Stabilität.

2.3.6 Einfluß von R^5 im α-Halogenketon

Reaktionsgeschwindigkeit

Der Einfluß der elektronischen Effekte von R^5 ist wie bei R^4 schwer abzuschätzen, da k_1 und k_3 gegensinnig beeinflußt werden. Im Vordergrund dürfte aber die sterische Behinderung der S_N2-Reaktion stehen (s.o.) und somit die Senkung von k_1, so daß für $R^5 \neq H$ eine Verlangsamung der Gesamtreaktion erwartet werden sollte.

Reaktionsprodukte

Jeder Substituent $R^5 = H$ sollte in erster Linie k_1 und somit k_1/k_3 senken und damit das Auftreten von Zwischenprodukten erschweren.

Beständigkeit der Zwischenprodukte

Substituenten R^5 mit -I-Effekt sollten die Stabilität einmal gebildeter Zwischenprodukte fördern, solche mit +I-Effekt dagegen mindern. Mesomerieeffekte sollten keine Rolle spielen.

2.3.7 Einfluß des Halogens

Für X = Br sollte die Reaktionsgeschwindigkeit der Gesamtreaktion höher sein als für X = Cl.
Da für X = Br nur k_1 höher ist als für X = Cl, k_3 hingegen gleich bleibt, ist für X = Br auch k_1/k_3 größer und somit die Möglichkeit zur Isolierung von Zwischenverbindungen erhöht.
Ein Zusammmenhang zwischen der Art von X und der Beständigkeit der entsprechenden Salze ist nicht ohne weiteres ersichtlich.

2.4 Prüfung der abgeleiteten Regeln durch das Experiment

Zu den eigenen Versuchen sei ausdrücklich angemerkt, daß sie nicht in erster Linie zu Studien der HANTZSCHen Thiazolsynthese durchgeführt wurden. Daher wurden Art und Menge der Ausgangsverbindungen sowie die Reaktionsbedingungen meist nach den präparativen Erfordernissen der Gesamtarbeit ausgewählt, so daß die Vergleichbarkeit der Ergebnisse in manchen Fällen eingeschränkt ist. Dennoch sind die Resultate in der Regel so eindeutig, daß die Gültigkeit der Aussagen kaum beeinträchtigt sein dürfte.

2.4.1 Einfluß der Thioamidkomponente

Für den ersten Schritt wurde oben eine S_N2-Reaktion angenommen. Infolgedessen sollten alle Thioamide mit Gruppen, die die nucleophile Kraft der $-CSNH_2$-Gruppe erhöhen, für die HANTZSCHe Thiazolsynthese besonders geeignet sein. Man würde also bei den hier untersuchten Thioamiden eine Steigerung der Reaktivität erwarten in der Reihe

$-COOEt < -CHR-O-CO-C_6H_5 < -H < -C_6H_5 < -CH_3, -C_2H_5$ [+)]

Dieser Trend wurde in der Tat beobachtet. $CSNH_2$-COOEt, $CSNH_2$-CH_2-O-CO-C_6H_5 und $CSNH_2$-$CH(CH_3)$-O-CO-C_6H_5 erwiesen sich als ziemlich ungeeignet (nur in 2 von 12 untersuchten Reaktionen konnte ein Produkt erhalten werden). Mit H-$CSNH_2$ wurde zwar in allen untersuchten Fällen eine Reaktion beobachtet, aber kein Hydroxythiazolin erhalten. C_6H_5-$CSNH_2$, CH_3-$CSNH_2$ und C_2H_5-$CSNH_2$ hingegen erwiesen sich als geeignete Reaktionspartner. Ob ein Thiazoliumsalz oder ein Hydroxythiazolinhydrohalogenid gebildet wurde, hing dabei - wie erwartet - vom jeweiligen Reaktionspartner ab.

[+)] Die C_6H_5-Gruppe wäre hier zwischen H und CH_3 einzuordnen, da in diesem Fall ihr +M-Effekt größer als ihr -I-Effekt zu sein scheint, wie aus dem Vergleich der pKa-Werte der den Thioamiden entsprechenden Säuren ersichtlich ist : HCOOH : pKa = 3.77, C_6H_5COOH : pKa = 4.22, CH_3COOH : pKa = 4.76.

Es scheint also gerechtfertigt, folgende Regel aufzustellen : Je stärker elektronenschiebend (+I, +M) der Substituent R^2 ist, desto geeigneter ist ein Thioamid für die HANTZSCHe Thiazolsynthese in kaltem Aceton. Je stärker elektronenziehend (-I) hingegen der Substituent ist, desto weniger eignet sich das Thioamid für diese Synthese.

Da für die Substituenten $-C_6H_5$, $-CH_3$ und $-C_2H_5$ im Thioamid die Art des zuerst ausfallenden Produktes von der α-Halogenketonkomponente abhängig ist, sollen die Einzelergebnisse dort besprochen werden. Für die anderen Substituenten sollen an dieser Stelle die Ergebnisse kurz dargestellt werden.
Bei dem Thioamid $COOEt-CSNH_2$ (2e) mit der stark elektronenziehenden COOEt-Gruppe wurde in keinem Fall ein 4-Hydroxythiazolinhydrohalogenid 5 erhalten und nur mit CH_3COCH_2Br (1d) ein Thiazoliumsalz 6. Bei $C_6H_5-CO-O-CH(CH_3)-CSNH_2$ mit schwach elektronenziehendem Substituenten konnte weder eine Verbindung 5 noch eine Verbindung 6 erhalten werden. Hingegen entstand bei dem ähnlich gebauten $C_6H_5-CO-O-CH_2-CSNH_2$ mit dem für den ersten Schritt sehr reaktiven Brombrenztraubensäurephenylester (1a) das entsprechende 4-Hydroxythiazolinhydrohalogenid 5v. Mit $H-CSNH_2$ (2a) wurde ebenfalls in keinem Fall eine Zwischenverbindung 5 erhalten, hingegen in allen untersuchten Fällen das entsprechende Thiazoliumsalz 6.

Oben war dargelegt worden, daß bei Substituenten $R^5 \neq H$ mit sterischer Hinderung bei der S_N2-Reaktion zu rechnen ist. Die α-Halogenketone sollen daher unterteilt werden in solche mit unsubstituierter CH_2X-Gruppe und solche mit substituierter (CHR^5X).

2.4.2 Einfluß der α-Halogenketonkomponente ($R^5 = H$)

Die α-Halogenketone mit $R^5 = H$ sollten für die hier unter-
such[illegible]tion besonders geeignet sein. R^4 sollte aus den
2.3.5 dargelegten Gründen einen starken Einfluß
[illegible]ständigkeit der als Zwischenprodukt auftretenden
droxythiazolinhydrohalogenide 5 haben. Deren Beständigkeit

sollte mit der elektronenziehenden Kraft (-I, -M) des Substituenten R^4 zunehmen, also in der Reihenfolge $R^4 = C_2H_5 \leq CH_3 < C_6H_5 < H < CH_2Cl < CH_2COOEt < COOEt < CHBr_2$. Wie oben erwähnt wurde, war schon die Feststellung, daß bis 1968 nur Zwischenprodukte mit $R^4 = CH_2Cl$, CH_2COOEt und $CHBr_2$ erhalten worden waren, ein Hinweis darauf, daß die elektronenziehende Wirkung dabei eine Rolle spielen könnte. Erst bei den intensiven Bemühungen ab 1968 konnten auch Hydroxythiazoline mit anderen Substituenten in 4-Stellung dargestellt werden [5,17-20].

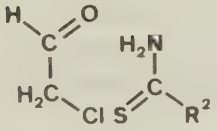
In dieser Arbeit wurden hauptsächlich Thiazole mit den Substituenten R^4 = COOEt, H, C_6H_5, CH_3 benötigt und daher ihre Bildungsweise untersucht. Im folgenden werden nur die im vorstehenden Abschnitt als geeignet charakterisierten Thioamide als Reaktionspartner berücksichtigt, also CH_3CSNH_2, $C_2H_5CSNH_2$ und $ArCSNH_2$. Dabei zeigt sich, daß der erwartete Trend weitgehend bestätigt werden kann.

Umsetzungen mit Brombrenztraubensäureäthylester (1a)

1a 2b,c,d

Reaktionsprodukte. Es wurden in allen untersuchten Fällen die Hydroxythiazolinhydrobromide 5 (X = Br) erhalten.
Reaktivität. Es fand jeweils eine stark exotherme Reaktion statt, wobei die kristallinen Produkte sofort ausfielen.
Stabilität von 5. Die Hydroxythiazolinhydrobromide 5 waren alle in DMSO stabil, so daß in diesem Lösungsmittel NMR-Aufnahmen von ihnen möglich waren.

Umsetzungen mit Chloracetaldehyd (1b)
Reaktionsprodukte. Es wurden in allen untersuchten Fällen die Hydroxythiazolinhydrochloride 5 (X = Cl) erhalten.

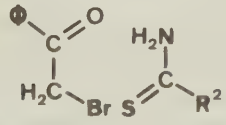


→ Reaktionsprodukte

1b 2b,c,d,g

Reaktivität. Es wurden bei den Reaktionen keine Temperatursteigerungen beobachtet. Die Reaktionen dauerten relativ lange. Das mag allerdings z.T. darauf zurückzuführen sein, daß 1b in der Form seines Semihydrats eingesetzt wurde.
Stabilität von 5. Die Hydroxythiazolinhydrochloride 5 waren in DMSO relativ stabil, so daß NMR-Aufnahmen möglich waren. 5e ($R^2 = CH_3$) wandelte sich allerdings während der Aufnahme schon langsam (bei ca. 37°C in ca. 40 min) in das entsprechende Thizoliumsalz 6e um.

Umsetzungen mit Phenacylbromid (1c)



→ Reaktionsprodukte

1c 2b,c

Reaktionsprodukte. Mit 2c ($R^2 = C_2H_5$) wurde das Hydroxythiazolinhydrobromid 5k erhalten. Mit 2b ($R^2 = CH_3$) dagegen konnte nur das Thiazoliumsalz 6j gewonnen werden, obwohl in der Literatur [18] für diese Reaktion das Hydroxythiazolinhydrobromid 5j beschrieben wird. Trotz mehrmaliger Ansätze und möglichst genauer Einhaltung der Literaturvorschrift konnte das dortige Ergebnis nicht reproduziert werden.
Reaktivität. Es wurde keine wesentliche Temperaturerhöhung beobachtet. Die Reaktionen traten in der Regel sofort ein.
Stabilität von 5. 5k war in DMSO stabil.

Umsetzungen mit Bromaceton (1d)

1d 2b,c,d

Reaktionsprodukte. Es wurden in allen untersuchten Fällen die Hydroxythiazolinhydrobromide 5 (X = Br) erhalten.
Reaktivität. Die Reaktionen waren leicht exotherm und traten sofort ein.
Stabilität von 5. Keine der Verbindungen 5 war in DMSO stabil, so daß wegen der eingetretenen H_2O-Abspaltung lediglich die NMR-Spektren der entsprechenden Thiazoliumsalze 6 erhalten wurden. Wie instabil hier die Zwischenverbindungen 5 sind, zeigte sich auch daran, daß zu ihrer Gewinnung besondere Reaktionsbedingungen eingehalten werden mußten :
- Mit 2b ($R^2 = CH_3$) gelang die Reaktion nur, wenn darauf geachtet wurde, daß die Temperatur nicht über 8°C stieg. Bei Raumtemperatur wurde ein Gemisch mit dem Thiazoliumsalz erhalten.
- Mit 2c ($R^2 = C_6H_5$) gelang die Reaktion nur, wenn eine kurze Reaktionszeit eingehalten wurde. Wurde der kristalline Niederschlag rasch abgesaugt, so erhielt man das Hydroxythiazolinhydrobromid 5n in guter Ausbeute. Ließ man hingegen über Nacht im Kühlschrank stehen, so war nur noch das Thiazoliumsalz 6n in geringer Ausbeute zu isolieren.
Die Ergebnisse von 2.4.2 sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.
(Siehe nächste Seite)

Es scheint also gerechtfertigt, folgende Regel aufzustellen :
α-Halogenketone R^4-CO-CH_2X als Edukte lassen um so eher isolierbare Zwischenprodukte (4-Hydroxy-2-thiazolin-hydrohalogenide) bei der HANTZSCHen Thiazolsynthese in kaltem Aceton erwarten, je stärker elektronenziehend (-I, -M) R^4 ist.

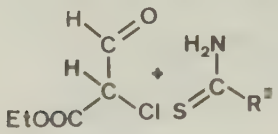
Tabelle 1 Eignung verschiedener α-Halogenketone hinsichtlich der Möglichkeit, Zwischenverbindungen der HANTZSCHen Thiazolsynthese abzufangen.

	R^4 in R^4-CO-CH_2X			
	COOEt	H	C_6H_5	CH_3
Bildung von Hydroxythiazolinen 5	+++	+++	++	++
Freiwerdende Wärme	+++	-	-	+
Stabilität der Zwischenverbindungen 5	+++	++	+	-
Eignung von R^4-CO-CH_2X	sehr gut	gut	mäßig	mäßig
Substituenteneffekt von R^4	-I, -M	-	-I,+M	+I,+M
HAMMET-Parameter σ_p von R^4	+0.45	0	-0.01	-0.17

2.4.3 Einfluß der α-Halogenketonkomponente ($R^5 \neq H$)

Wie oben dargelegt, wurde für α-Halogenketone mit $R^5 \neq H$ eine sterische Hinderung der S_N2-Reaktion erwartet, so daß die Bildungstendenz der Zwischenprodukte gegenüber ihrer Umwandlungstendenz herabgesetzt sein müßte und also eine stärkere Tendenz zur Thiazolbildung zu erwarten wäre.
Diese Erwartung wurde weitgehend bestätigt. Schon bei Durchsicht der Literatur war - wie erwähnt - aufgefallen, daß in lediglich 2 Veröffentlichungen Hydroxythiazolinhydrohalogenide 5 mit $R^5 \neq H$ beschrieben wurden. Nach den in dieser Arbeit gewonnenen Ergebnissen liegt die Vermutung nahe, daß Versuche zur Synthese weiterer Vertreter gescheitert sind und die Überlegung akzeptabel ist, daß Substituenten in 5-Stellung allgemein das Entstehen von 4-Hydroxythiazolinhydrohalogeniden 5 erschweren und die Reaktion allenfalls eher in Richtung auf das Thiazoliumsalz lenken.

Versuch zur Umsetzung mit Chlorformylessigester (1f)

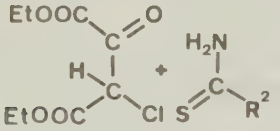


Reaktionsprodukte

1f 2b,c

Bei den Versuchen zur Umsetzung von 1f mit CH_3CSNH_2 (2b) und $C_2H_5CSNH_2$ (2c) wurde weder eine Temperaturerhöhung noch Kristallabscheidung beobachtet. Dies Ergebnis ist nicht weiter verwunderlich, da auch in der Literatur [13] beschrieben wird, daß selbst bei Arbeiten ohne Lösungsmittel die Reaktion erst nach Erwärmen auf dem Dampfbad einsetzt. Sie führt dann - wie erwartet - zum Thiazoliumsalz.

Umsetzungen mit Chloroxalessigester (1g)



Reaktionsprodukte

1g 2b,c,d

Bei den Versuchen zur Umsetzung von 1g mit 2b ($R^2 = CH_3$), 2c ($R^2 = C_2H_5$) und 2d ($R^2 = C_6H_5$) wurde in mäßig verdünnter acetonischer Lösung weder eine Temperaturerhöhung noch eine Kristallabscheidung beobachtet. Bei der Umsetzung mit 2b in konzentrierter acetonischer Lösung oder ohne Lösungsmittel setzte hingegen sofort eine Reaktion unter Erwärmung ein. Allerdings konnte auch dann keine Kristallbildung erreicht werden.

Umsetzungen mit Chloracetessigester (1h)

Bei der Umsetzung von 1h mit 2b ($R^2 = CH_3$) und 2c ($R^2 = C_2H_5$) trat jeweils sofortige Reaktion unter Temperaturerhöhung ein. Bei der Umsetzung mit 2d ($R^2 = C_6H_5$) wurde keine

1h 2b,c,d

Temperaturerhöhung beobachtet. In allen Fällen konnte nach 48 Stunden das Thiazoliumchlorid 6 in kristallinem Zustand gewonnen werden. Ohne weitere Optimierungsversuche betrug die Ausbeute bis zu 75%.

Umsetzungen mit 3-Halogenbutan-2-on (1j, 1k)

1j,k 2c,e

Auch bei den Umsetzungen von 1j und 1k mit Thioamiden zeigte sich der behindernde Einfluß der CH_3-Gruppe in Nachbarstellung zu CHX. Während sich bei der Reaktion von Bromaceton (1d) mit COOEt-$CSNH_2$ (2e) das Thiazoliumsalz bildete, trat zwischen 3-Brombutan-2-on (1j) und 2e keine Reaktion mehr ein. Das gleiche gilt für die Reaktion Chloraceton bzw. 3-Chlorbutan-2-on (1k) mit C_2H_5-$CSNH_2$ (2c). Weitere Reaktionen sind in Abschnitt 2.4.4 beschrieben.

Umsetzungen mit α-Brompropiophenon (1l)

1l 2a,b

Während bei der Umsetzung von 11 mit $H\text{-}CSNH_2$ (2a) das Thiazoliumsalz 6t entstanden war (s.o.), wurde mit $CH_3\text{-}CSNH_2$ (2b) ein Isomerengemisch (cis- und trans-Form) der 4-Hydroxythiazolinhydrobromide 5u erhalten[+], das sich in DMSO als instabil erwies, so daß lediglich das NMR-Spektrum des durch H_2O-Abspaltung entstandenen Thiazoliumbromids erhalten werden konnte.

Es scheint also gerechtfertigt, folgende Regel aufzustellen :

> α-Halogenketone mit R^5= H als Edukte lassen eher isolierbare Zwischenprodukte der HANTZSCHen Thiazolsythese erwarten als solche mit $R^5 \neq$ H. Letztere zeigen längere Reaktionszeiten und neigen zur Bildung von Thiazoliumsalzen.

2.4.4 Einfluß des Halogenatoms auf die Reaktion

Auch für die Erwartung, daß die α-Bromketone eher zu 4-Hydroxythiazolinhydrohalogeniden 5 führen als die Chlorketone, konnten Bestätigungen gefunden werden :

- Während sich aus 3-Brombutanon-(2) (1j) und Thioacetamid (2b) das Hydroxythiazolinhydrobromid bildet [5], konnte bei der Reaktion von 3-Chlorbutanon-(2) (1k) mit 2b nach 10 Tagen Reaktionsdauer lediglich das Thiazoliumsalz erhalten werden.
- Chloraceton (1e) reagierte mit Thiobenzamid (2d) innerhalb von einer Stunde überhaupt nicht, während Bromaceton (1d) sofort das entsprechende Hydroxythiazolinhydrobromid 5o ergab.

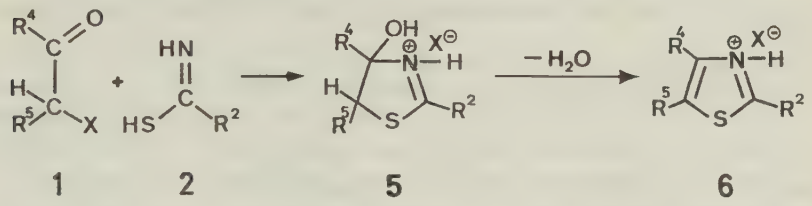
Es liegt also nahe, folgende Regel aufzustellen :

> α-Bromketone als Edukte lassen eher isolierbare Zwischenprodukte der HANTZSCHen Thiazolsynthese erwarten als α-Chlorketone. Letztere zeigen längere Reaktionszeiten und die Neigung zur Bildung von Thiazoliumsalzen.

[+] Wie aus der Lösungsmittel- und Temperaturabhängigkeit des Isomerenverhältnisses der entsprechenden freien Basen 8u hervorgeht (vergl. Experimenteller Teil), können sich die Isomeren ineinander umwandeln. Damit ist erstmals der Nachweis der Cyclo-Oxo-Tautomerie und damit des Auftretens der offenkettigen Form 7 bei den 4-Hydroxythiazolin-Basen 8 gelungen.

2.5 Gesamtübersicht und Anwendungsbeispiel (Syntheseplanung von Vinylthiazolen)

Zusammenfassend scheinen für die HANTZSCHe Thiazolsythese



1 2 5 6

aufgrund der experimentellen Ergebnisse folgende Regeln gerechtfertigt zu sein :

1. Thioamide (2) sind um so besser für diese Synthese geeignet, je stärker elektronenschiebend (+I, +M) R^2 ist.
2. α-Halogenketone (1) als Edukte lassen um so eher isolierbare Zwischenprodukte 5 erwarten, je stärker elektronenziehend (-I, -M) R^4 ist.
3. α-Halogenketone (1) mit R^5 = H liefern eher abfangbare Zwischenprodukte 5 als solche mit $R^5 \neq H$.
4. α-Halogenketone (1) mit X = Br liefern eher abfangbare Zwischenprodukte 5 als solche mit X = Cl.

Damit scheinen auch die oben ausführlich dargelegten Vorstellungen über den Reaktionsmechanismus gerechtfertigt :

1. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt bei der Bildung der Zwischenprodukte 5 ist in der Regel eine S_N2-Reaktion.
2. Die Umwandlung des 4-Hydroxythiazolhydrohalogenids 5 in das Thiazoliumsalz 6 erfolgt nach einem E1-Mechanismus.
3. Zum Auftreten von 4-Hydroxythiazolinhydrohalogeniden 5 tragen alle Umstände bei, die die S_N2-Reaktion beschleunigen, die E1-Reaktion hingegen verzögern (bzw. die S_N2-Reaktion stärker beschleunigen (oder schwächer bremsen) als die E1-Reaktion).
4. Aceton ist deswegen als Reaktionsmedium so gut geeignet, weil es einerseits die S_N2-Reaktion beschleunigt [25e] andererseits aber die Dielektrizitätskonstante noch klein genug ist, um ein Ausfallen der entstehenden Salze zu gestatten.

DMSO z.B. würde zwar die S_N2-Reaktion noch stärker beschleunigen, aber die entstehenden Salze in Lösung halten, und wäre daher ungeeignet.

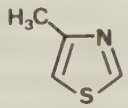
Mit den oben aufgestellten Regeln scheint ein brauchbares Hilfsmittel für die Syntheseplanung von Thiazolen vorzuliegen.

An einem Beispiel sei die Anwendung erläutert :
In dieser Arbeit sollte u.a. Methylthiazolcarbonsäureäthylester in Vinylthiazolcarbonsäureäthylester überführt werden. Aus den hier für die HANTZSCHe Thiazolsynthese abgeleiteten Regeln geht hervor daß von den 12 infrage kommenden Estern auf dem hier beschriebenen Weg nur der 2-Methylthiazol-4-carbonsäureäthylester mit großer Wahrscheinlichkeit gut zugänglich ist und infolgedessen bei der Syntheseplanung zunächst der 2-Vinylthiazol-4-carbonsäureäthylester in Betracht zu ziehen ist.

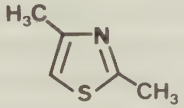
3 NBS-BROMIERBARKEIT VON THIAZOLEN

3.1 Einflüsse auf das Verhältnis Kernbromierung zu Seitenkettenbromierung

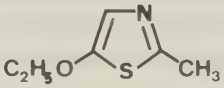
Von den alkylsubstituierten Thiazolen mit freier Position am Kern wurden bisher die Verbindungen 3l, 3m und 3w mit NBS umgesetzt [2-4].



3l



3m



3w

In allen drei Fällen wurden nur Kernbromierungsprodukte gewonnen. Hingegen wurde - wie in Kapitel 1 beschrieben - in der vorangegangenen Diplomarbeit bei 3b nur Seitenkettenbromierung beobachtet. Für das unterschiedliche Verhalten wurden in vorliegender Arbeit folgende Erklärungsmöglichkeiten in Betracht gezogen :

- Unterschiedliche Reaktionsbedingungen
- Seitenkettenaktivierende Wirkung der COOEt-Gruppe
- Dirigierender Einfluß der Substituenten

3.1.1 Einfluß der Reaktionsbedingungen

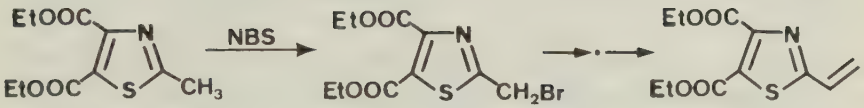
Bei der Frage, ob ein Alkylaromat bei einer Halogenierung im Kern oder in der Seitenkette angegriffen wird, geht man im allgemeinen davon aus, daß die Reaktionsbedingungen ("KKK", "SSS") [28a] für den Angriffspunkt entscheidend sind. SCHMID und KARRER [29] zeigten erstmals 1946, daß auch für die NBS-Bromierung diese Vorstellungen zutreffend sind : Ohne Katalysator reagierten weder Toluol noch Benzol mit NBS. Unter Zusatz eines Radikalbildners hingegen wurde Toluol in der Seitenkette, unter Zusatz von $AlCl_3$ Benzol im Kern bromiert.

So lag die Hypothese nahe, daß die unterschiedliche Bromie-

rungsrichtung bei 31, 3m und 3w einerseits und 3b andererseits auf unterschiedlicher Reaktionsführung beruhte. Zur Vermeidung der Kernbromierung war bei der Umsetzung von 3b der Literatur [30,31] entsprechend das NBS einer sorgfältigen Reinigung unterworfen worden, so daß es völlig HBr- und Br_2-frei eingesetzt wurde. Es wurde dann keine Kernbromierung beobachtet, die Reaktionszeit betrug ca. drei Stunden. Daher schien die Annahme berechtigt, daß die Seitenkettenbromierung von 3b auf die Verwendung von besonders reinem NBS zurückzuführen war, die in der Literatur beschriebene Kernbromierung dagegen auf HBr- oder Br_2-haltiges NBS [28b]. In der Tat fanden sich in den entsprechenden Literaturstellen keine Hinweise auf eine besondere Reinigung des NBS. Um die Hypothese zu prüfen, gab es zwei Möglichkeiten : Nacharbeiten der Literaturvorschriften mit sorfältig gereinigtem NBS oder NBS-Bromierung von 3b mit käuflichem NBS (HBr- und Br_2-haltig). Da die zweite Möglichkeit einfacher durchzuführen war, wurde sie geprüft. Es wurde eine Reaktionszeit von nur ein bis zwei Stunden gemessen, jedoch keine Kernbromierung beobachtet. Damit war die Hypothese, daß die Kernbromierung durch das besonders saubere NBS vermieden worden war, widerlegt.

3.1.2 Seitenkettenaktivierende Wirkung von Elektronenacceptoren

Als nächste Erklärung lag die Hypothese nahe, daß die Äthoxycarbonylgruppe in 4-Stellung die Methylgruppe in 2-Stellung für die NBS-Bromierung aktivierte. Diese Annahme wurde dadurch gestärkt, daß schon BUU-HOI [32], der als erster die NBS-Bromierung auf Aromaten und Heterocyclen anwandte, von dem aktivierenden Einfluß elektronenziehender Gruppen berichtet. Er schreibt:" Wenn man die Beweglichkeit der H-Atome in der Methylgruppe (des Toluols) durch Einführung von elektronegativen Substituenten in den Kern erhöht, dann wird die Seitenkettenbromierung auch hier möglich. p-Nitrotoluol reagiert mit NBS unter Bildung von sonst schwer darstellbarem p-Nitrobenzylbromid." Um diese Hypothese zu prüfen, sollte das Thiazol 12 mit NBS zu 13 bromiert werden, da zudem ein Interesse an der



12 13 14

Vinylverbindung 14 bestand. Es wurde erwartet, daß 12 besonders heftig, zumindest aber wesentlich schneller als der Monoester 3b mit NBS reagieren würde. Das Gegeteil war der Fall : auch nach 12- bis 18-stündigem Kochen unter häufigem Zusatz von Radikalbildnern konnte keine Bromierung erreicht werden. Somit war auch die Hypothese des "aktivierenden Einflusses" der Carbäthoxygruppe widerlegt.

3.1.3 In den Kern bzw. in die Seitenkette dirigierende Wirkung von Substituenten

Aus den Regeln der elektrophilen Zweitsubstitution am aromatischen Kern ist bekannt, daß z.B. der m-dirigierende Einfluß einer NO_2-Gruppe nicht auf der Aktivierung der m-Position, sondern der besonders starken Desaktivierung von o- und p-Position zurückzuführen ist. Ganz analog sollten sich Orientierungsregeln für Kern- und Seitenkettensubstitution ergeben und sich für die NBS-Bromierung von alkylsubstituierten Thiazolderivaten Regeln aufgrund folgender Tatsachen ableiten lassen.

- Sowohl Kern- [28a,c] als auch Seitenkettenbromierung [33-37] sind elektrophil, d.h. werden von Substituenten wie p-OC_2H_5 und -CH_3 begünstigt, von Substituenten wie -COOEt hingegen gehemmt. Als Maß für den Substituenteneinfluß lassen sich die σ_p^+-Koeffizienten [37,38] verwenden.
- Im Thiazolsystem sind nicht nur 2.5-, sondern auch 2.4- und 4.5-Stellung grob angenähert als der p- Stellung im Benzolsystem analog zu betrachten [39,40] (die 4.5-Stellung nur insoweit als sterische Hinderungen nicht ins Gewicht fallen).[+)]

[+)] Fußnote siehe nächste Seite

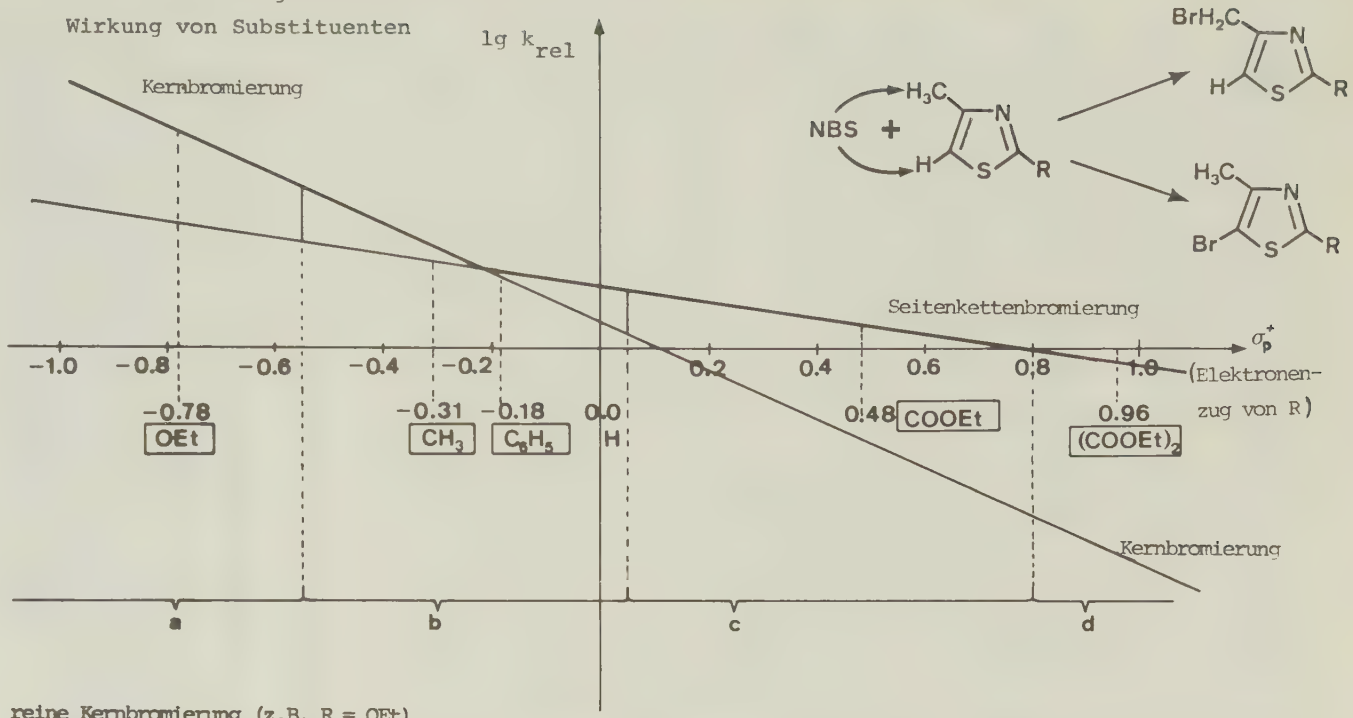
- Die Kernbromierung spricht wesentlich empfindlicher auf Substituenteneinflüsse an als die Seitenkettenbromierung [41,42].

Damit lassen sich die beobachteten Phänomene zwanglos erklären:
1. Elektronenschiebende Substituenten wie p-OC_2H_5 und -CH_3 begünstigen die Kernbromierung wesentlich stärker als die Seitenkettenbromierung, so daß die entsprechenden Reaktionen schnell verlaufen und zu Kernbromierungsprodukten führen. (Gebiet a in Abb. 1)
2. Eine elektronenziehende Gruppe wie -COOEt bremst beide Reaktionen, die Kernbromierung aber viel stärker, so daß nur noch die Seitenkettenbromierung - wenn auch langsam - abläuft. (Gebiet c in Abb. 1)
3. Sind hingegen zwei elektronenziehende Gruppen wie -COOEt vorhanden, so ist auch die Seitenkettenbromierung so stark behindert, daß sie in vernünftigem Zeitraum nicht mehr zu beobachten ist. (Gebiet d in Abb. 1)
Diese Zusammenhänge sind in Abbildung 1 in einer graphischen Darstellung veranschaulicht.

Ob diese Hypothese zutreffend ist, sollte anhand ihrer präparativen Konsequenzen getestet werden. Dazu wurden folgende Voraussagen gemacht und an ausgewählten Beispielen überprüft.
1. Alle stellungsisomeren Methylthiazolcarbonsäureester (R = COOEt, σ_p^+ = + 0.48) müßten sich in der Seitenkette bromieren lassen, ohne daß der Kern angegriffen wird. Dabei sollten die Reaktionsbedingungen zwar einen Einfluß auf die Reaktionsgeschwindigkeit, nicht aber auf die Bromierungsrichtung ausüben.

Fußnote von vorangegangener Seite :
BRÄUNINGER und KLEINSCHMIDT [43] versuchten, rein empirisch ähnliche Regeln für das Benzolsystem zu finden, scheiterten jedoch, da sie nicht beachteten, daß z.B. bei m-substituierten Toluolen zwar die Seitenkette in m-Stellung, Kernpositionen jedoch auch in o- und p-Stellung zum Substituenten stehen und somit von demselben Substituenten (z.B. -$NHCOCH_3$) unterschiedlich beeinflußt werden.

Abb. 1 Schema der dirigierenden Wirkung von Substituenten



a : reine Kernbromierung (z.B. R = OEt)

b : Kern-Seitenketten-Konkurrenz (z.B. R = CH_3 : überwiegend Kernbromierung, R = C_6H_5 : überwiegend Seitenkettenbr.)

c : reine Seitenkettenbromierung (z.B. R = COOEt)

d : in sinnvoller Zeit keine Bromierung (z.B. bei 2-Methylthiazol-4.5-dicarbonsäureester)

k_{rel} = relative Reaktionsgeschwindigkeitskonstante

Die Verwendung von HBr- bzw. Br_2-haltigem NBS sollte sich also insofern positiv auf das Reaktionsgeschehen auswirken, als die Reaktionszeit verkürzt wird, ohne daß merkliche Kernbromierung eintritt.

2. Keiner der stellungsisomeren Methylthiazoldicarbonsäureester (R,R' = COOEt, σ_p^+ = + 0.96) sollte NBS-bromierbar sein.

3. Methylphenylthiazole (R = C_6H_5, σ_p^+ = - 0.17) und Methylthiazole (R = H, σ_p^+ = 0) sollten auch in der Seitenkette bromierbar sein, wobei allerdings die Kernbromierung als Konkurrenzreaktion berücksichtigt werden müßte. Hier müßte durch Wahl der Reaktionsbedingungen die Bromierungsrichtung beeinflußbar sein. Um Seitenkettenbromierung zu begünstigen, müßte dabei das NBS möglichst HBr- und Br_2-frei sein, da diese Verunreinigungen die Kernbromierung mehr beschleunigen würden als die Seitenkettenbromierung. Ferner müßte der Zusatz optimaler Mengen an Radikalbildnern die Ausbeute an Seitenkettenbromierungsprodukten erhöhen.

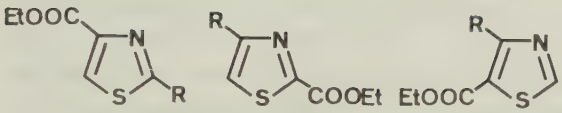
4. Dimethylthiazole (R = CH_3, σ_p^+ = - 0.31) sollten vorwiegend im Kern bromiert werden. Unter geeigneten Versuchsbedingungen sollte aber auch die Seitenkette angreifbar sein.

5. Elektronenschiebende Substituenten wie CH_3 in der Seitenkette sollten so gut wie ausschließlich die Seitenkettenbromierung beschleunigen. Also könnten Äthylthiazoldicarbonsäureester im Gegensatz zu den entsprechenden Methylverbindungen NBS-bromierbar sein. Äthylphenylthiazole, Äthylthiazole, vielleicht auch Äthylmethylthiazole sollten vorwiegend in der Seitenkette bromierbar sein.

3.2 Experimentelle Überprüfung der Voraussagen

3.2.1 NBS-Bromierung von Methylthiazolcarbonsäureestern

Wie erwartet ließen sich außer 3b auch die Ester 3p und 3q in der Seitenkette mit NBS bromieren. Dabei erwies sich der Kern als so wenig reaktionsfähig, daß er auch bei Mehrfachbromierung der Seitenkette nicht angegriffen wurde. Bei 3b und 3p gelang sogar die Tribromierung der Methylgruppe, obwohl HORNER und WINKELMANN [31] in ihrer Methodenbeschreibung

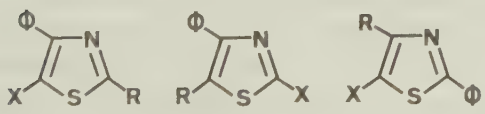


3b-3bd 3p-3pd 3q-3qc

3b,3p,3q	R
	CH_3
b	CH_2Br
c	$CHBr_2$
d	CBr_3

der NBS-Bromierung (1960) die Behauptung aufstellen, daß eine Tribromierung einer Methylgruppe mit NBS nicht möglich sein soll [+]. 3q ließ sich lediglich dibromieren. Vermutlich wurde die Einführung des dritten Bromatoms durch die benachbarte COOEt-Gruppe sterisch gehindert (vergl. 4.3.3).
Verunreinigungen des NBS (HBr, Br_2) führten nicht zu Kernbromierung, sondern erwiesen sich sogar als präparativ günstig : Oben (3.1.1) war schon erläutert worden, daß bei 3b die Verwendung von reinstem NBS zu einer Reaktionsdauer von drei Stunden führte, während Br_2-haltiges NBS die Reaktionszeit auf ein bis zwei Stunden verkürzte, ohne den Kern anzugreifen. Ohne Katalysator dauerte die Umsetzung elf Stunden. Eine Kernbromierung konnte auch dann nicht nachgewiesen werden. Selbst bei dem Versuch, die Kernbromierung von 3b mit $AlCl_3$ zu erzwingen, entstanden Seitenkettenbromierungsprodukte.

3.2.2 NBS-Bromierung von Methylphenylthiazolen



3j-3jf 3t-3tb 3o-3of

3j,3t,3o	R	X
	CH_3	H
b	CH_2Br	H
c	$CHBr_2$	H
e	CH_3	Br
f	CH_2Br	Br

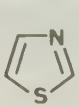
Bei den vorstehenden Verbindungen fand je nach den Reaktions-

[+] KUTNEY [44] et al. gelang 1964 die NBS-Tribromierung der Methylgruppe im 4-Methylpyridin. Mit der in der vorliegenden Arbeit gelungenen Tribromierung von Methylthiazolderivaten ist erneut ein Hinweis auf die schon von HANTZSCH postulierte Ähnlichkeit von Pyridinen und Thiazolen gegeben.

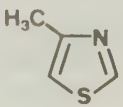
bedingungen und der Stellung der Substituenten zueinander entweder ausschließlich Seitenkettenbromierung oder Kern- und Seitenkettenbromierung statt.
Wurde 3j mit einem Äquivalent hochgereinigtem NBS und Radikalbildnern umgesetzt, so entstand ein Gemisch aus Brommethylverbindung 3jb und Dibrommethylverbindung 3jc. Kernbromierung wurde nicht beobachtet. Ohne Katalysator verdreifachte sich die bis zum Verbrauch des NBS notwendige Reaktionszeit und es entstand zu über 10% Kernbromierungsprodukt 3je. Auch mit drei Äquivalenten NBS und Katalysator konnte keine Tribromierung der Seitenkette erreicht werden. Neben 3je entstand kern- und seitenkettenbromiertes 3jf. Bei der Bromierung mit $Br_2/NaHCO_3$ in CCl_4 entstand bei Raumtemperatur in sofortiger Reaktion zu über 85% Kernbromierungsprodukt 3je.
3t reagierte mit NBS innerhalb weniger Minuten in exothermer Reaktion. Dabei fiel das in CCl_4 relativ schwer lösliche 3tb aus, das damit der Weiterreaktion entzogen war.
Bei der NBS-Bromierung von 3o wurden auch mit nur einem Äquivalent NBS und unter Zusatz von Radikalbildnern stets Gemische aus Kern- und Seitenkettenbromierungsprodukten erhalten. Die bis zum vollständigen Verbrauch des NBS notwendige Reaktionszeit war nicht voll reproduzierbar. Dauerte die Reaktion länger, so überwog die Kernbromierung, bei kürzerer Reaktionszeit hingegen die Seitenkettenbromierung, wobei dann in bis zu 3% Ausbeute auch die im Kern unbromierte Dibrommethylverbindung 3oc gewonnen werden konnte.

3.2.3 NBS-Bromierung von ausschließlich methylsubstituierten Thiazolen

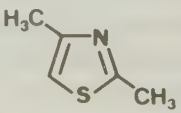
MIKHAILOV [4] und Mitarbeiter hatten in der einzigen Arbeit, in der bisher systematisch die Bromierungsrichtung bei der NBS-Bromierung von Thiazolen untersucht wurde, folgende 4 Verbindungen bromiert.



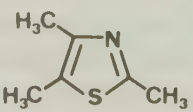
15



31



3m



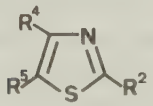
16

Als Resultat ihrer Versuche postulieren sie u.a. folgendes.
1. Thiazolhomologe mit unsubstituierten Positionen im Kern werden mit NBS im Kern bromiert.
2. NBS bromiert Thiazol und 4-Methylthiazol in 2-Stellung.
3. Bei der NBS-Bromierung von 4-Methylthiazol hat der Zusatz von Radikalbildnern keinen Einfluß.
Diese Feststellungen scheinen im Widerspruch zu einigen der in Abschnitt 3.1.3 getroffenen Voraussagen zu stehen. Zwar ist danach bei 2.4-Dimethylthiazol (3m) mit dem Überwiegen der Kernbromierung zu rechnen. Bei 4- Methylthiazol (3l) aber sollte unter dem Einfluß von Radikalbildnern mit sauberem NBS auch Seitenkettenbromierung erreichbar sein. Ferner dürfte aufgrund der elektronenziehenden Wirkung des Stickstoffs die Position 5 am besten für elektrophile Substitution am Thiazolring geeignet sein [45], so daß in erster Linie 5-Bromthiazol bzw. 5-Brom-4-methylthiazol entstehen sollte. Sieht man sich die zitierte Arbeit genauer an, so stellt man fest, daß 2-Bromthiazol aus Thiazol (18) nur in einer Ausbeute von 12.5% erhalten wurde. Es ist also durchaus möglich, daß überwiegend 5-Bromthiazol entstand, aber nicht isoliert werden konnte. Dieses Ergebnis stellt also keinen Widerspruch zu den in Abschnitt 3.1.3 getroffenen Voraussagen dar. Auch an 2-Brom-4-methylthiazol aus 4-Methylthiazol (3l) betrug die Ausbeute nur 26%, so daß dieselben Bedenken wie vorstehend erörtert geltend gemacht werden können. Hinzu kommt, daß auch der indirekte Strukturbeweis der Autoren etwas fragwürdig ist. Die von ihnen gewonnene Verbindung der Formel C_4H_4BrNS war eine Flüssigkeit mit Sdp. 79-81°C/20 Torr. Für 5-Brom-4-methylthiazol wurde der Literatur ein Schmp. 138°C entnommen und daraus auf Nichtidentität der beiden Verbindungen geschlossen. Da alle anderen in der Arbeit beschriebenen Monobromderivate Flüssigkeiten waren und selbst 5-Brom-2-methyl-4-phenylthiazol (3je) und 5-Brom-4-methyl-2-phenylthiazol (3oe) weit unter 100°C schmelzen, erschien im Zusammenhang vorliegender Arbeit ein Schmp. von 138°C als sehr unwahrscheinlich. Bei einer Nachprüfung stellte sich heraus, daß zwar in den Chemical Abstracts [47] dieser Wert erschien, im japanischen Original [48] jedoch die Verbindung als ein Öl beschrieben wird, dessen Pikrat den Schmp. 138°C hat. Somit besteht auch die Möglichkeit, daß die Autoren

5-Brom-4-methylthiazol in Händen hatten [+].
Da in vorliegender Arbeit kern- bzw. seitenkettendirigierende Wirkungen von Substituenten untersucht werden sollten, wurden von den oben besprochenen vier Verbindungen nur 4-Methylthiazol (3l) und 2.4-Dimethylthiazol (3m) NBS-bromiert, da nur bei ihnen Kern-Seitenkettenkonkurrenz möglich ist.

NBS-Bromierung von 2.4-Dimethylthiazol (3m)

Bei der NBS-Bromierung von 3m ergab die Auswertung des NMR-Spektrums des Reaktionsgemisches ca. 90% Kernbromierungsprodukt, aber auch ca. 10% Seitenkettenbromierungsprodukte. Peaks



3m-3me

3m	R^2	R^4	R^5
	CH_3	CH_3	H
b	CH_3	CH_3	Br
c	CH_3	CH_2Br	H
d	CH_3	CH_2Br	Br
e	CH_2Br	CH_3	Br

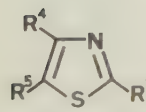
bei δ = 4.42, δ =4.56 und δ =4.63 im Verhältnis 5:2:1 zeigten drei verschiedene CH_2Br-Gruppen an,die nach den oben ausgeführten Überlegungen zu den Verbindungen 3md, 3me und 3mc gehören dürften. Damit ist gezeigt, daß in diesem Punkt zwischen der Arbeit von MIKHAILOV [4] und den oben aufgestellten Regeln kein Widerspruch besteht : die zweite CH_3-Gruppe dirigiert zwar in den Kern, Seitenkettenbromierung ist als Nebenreaktion aber nicht ausgeschlossen.

NBS-Bromierung von 4-Methylthiazol (3l)

Die Untersuchung der Bromierungsrichtung bei 4-Methylthiazol ließ Schwierigkeiten erwarten. Denn die Halogenierungsprodukte von ausschließlich methylsubstituierten Thiazolen waren als rasch verharzend bekannt (z.B. 4-Chlormethyl-2-methylthiazol [10] und 5-Brommethyl-4-methylthiazol [52], vergl. auch Tabelle 4 in Abschnitt 4.1.2), so daß auch hier damit zu rechnen war,daß

[+] Bei kernbromierten 4-Methylthiazolen finden sich in der Literatur noch andere Unstimmigkeiten. So wird für 2.5-Dibrom-4-methylthiazol einmal ein Schmp. 151°C [49,50], ein andermal ein Schmp. 22°C [51] angegeben.

primär entstandenes 4-Brommethylthiazol sich durch Verharzung einem Nachweis entziehen könnte. Auch MIKHAILOV beschreibt bei seiner Bromierung eine rasch einsetzende Verteerung. Daher wurde in vorliegender Arbeit bei starker Verdünnung gearbeitet. Auch so konnte teilweise Verharzung nicht ganz vermieden werden. Dennoch zeigte das NMR-Spektrum des Reaktionsgemisches sowohl Seitenketten- als auch Kernbromierung an, wobei die 5-Bromderivate in größerer Menge anfielen als die 2-Bromderivate. Das Dünnschichtchromatogramm des Reaktionsgemisches zeigte drei Fraktionen, von denen die langsamste die Ausgangsverbindung darstellte. Es wurde daher eine säulenchromatographische Trennung versucht. Beim Einengen des Reaktionsgemisches - zwecks Aufgabe auf die Säule - trat trotz niedriger Arbeitstemperatur eine teilweise Verharzung ein, doch war das Dünnschichtchromatogramm des benzollöslichen Konzentratanteils unverändert. Die Säulentrennung ergab zwei Produktfraktionen. Bei der ersten Fraktion legte das NMR-Spektrum folgende Zusammensetzung nahe : ca. 20% reine Seitenkettenbro-



31-31h

	31	31b	31c	31d	31e	31f	31g	31h
R^2	H	H	Br	H	H	Br	H	Br
R^4	CH_3	CH_2Br	CH_3	CH_3	$CHBr_2$	CH_2Br	CH_2Br	CH_3
R^5	H	H	H	Br	H	H	Br	Br

mierung (4-Brommethylthiazol (31b) und/oder 4-Dibrommethylthiazol (31e)), ca. 50% 5-Bromierung (5-Brom-4-brommethylthiazol (31g)) und ca. 30% 2-Bromierung (2-Brom-4-methylthiazol (31c), evtl. etwas 2-Brom-4-brommethylthiazol (31f)). Das NMR-Spektrum der 2. Fraktion zeigte ausschließlich 5-Brom-4-methylthiazol (31d) an (δ = 2.40 (s,3H,CH_3), δ = 8.58 (s,1H,2-H)) Der Hauptbestandteil der ersten Fraktion, das 5-Brom-4-brommethylthiazol (31g) konnte in Form farbloser Kristalle analysenrein isoliert werden. Die Struktur wurde durch das NMR-Spektrum gesichert (δ = 4.58 (s,2H,CH_2Br), δ = 8.72 (s,1H, 2-H)) (vergl. Tabellen 9, 11 in 4.3.3).

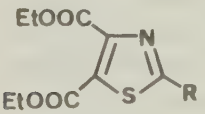
Diese Ergebnisse sind mit der Annahme vereinbar, daß bei der NBS-Bromierung von 4-Methylthiazol Kern- und Seitenkettenbromierung in ungefähr gleichem Maße ablaufen und daß bei der Kernbromierung die Position 5 eher angegriffen wird als die Position 2.

3.2.4 NBS-Bromierung von äthylsubstituierten Thiazolen

Wie erwartet ließen sich äthylsubstituierte Thiazole leichter in der Seitenkette NBS-bromieren als methylsubstituierte. Das zeigte sich bei den folgenden präparativen Ergebnissen.

NBS-Bromierung von 2-Äthylthiazol-4.5-dicarbonsäure-diäthylester (17)

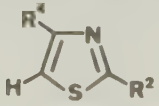
Im Gegensatz zu der entsprechenden Methylverbindung 12 ließ sich die Äthylverbindung 17 - wenn auch langsam - NBS-bromieren. In 19 Stunden Reaktionsdauer gelang sogar zu 43% eine Dibromierung zu 17b. Offenbar hemmt der Seitenkettensubstituent Br (σ_p^+ = + 0.15) zwar die Zweitbromierung, jedoch nicht so stark, daß der beschleunigende Effekt der Methylgruppe (σ_p^+ = - 0.31) überkompensiert würde.



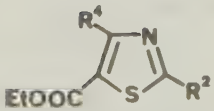
	R
12	CH_3
17	CH_2CH_3
17a	$CHBrCH_3$
17b	CBr_2CH_3

NBS-Bromierung von 2-Äthyl-4-methylthiazolderivaten

Thiazole, die sowohl methyl- als auch äthylsubstituiert sind, werden von NBS vorwiegend in der Äthylgruppe bromiert. Aus 2-Äthyl-4-methylthiazol (3n) entstand mit einem leichten Überschuß an NBS zu 80% in der Äthylgruppe monosubstituiertes Produkt 3na, aber nur zu ca. 2% in der Methylgruppe monosubstitu-



3n-3nd



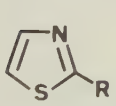
3s-3sd

3n,3s	R^2	R^4
	CH_2CH_3	CH_3
a	$CHBrCH_3$	CH_3
b	CH_2CH_3	CH_2Br
c	$CHBrCH_3$	CH_2Br
d	CBr_2CH_3	CH_3

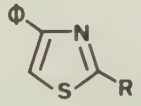
iertes 3nb. Bei den Dibromierungsprodukten fand sich Brom allerdings schon zu 10% in beiden Alkylgruppen (3nc) und nur zu 4% ausschließlich in der Äthylgruppe (3nd). Bei der Zweitsubstitution konnte also die Methylgruppe durchaus konkurrieren. Kernbromierung konnte nicht nachgewiesen werden.
Ähnlich lagen die Verhältnisse bei der NBS-Bromierung von 2-Äthyl-4-methylthiazol-5-carbonsäureäthylester (3s): Monobromierung zu 70% in der Äthylgruppe und zu ca. 3% in der Methylgruppe, Dibromierung zu je 7%.
Damit konnte an zwei Beispielen im direkten Vergleich der Methyl- und Äthylgruppe im selben Molekül gezeigt werden, daß die Äthylgruppe wesentlich reaktiver gegen NBS ist als die Methylgruppe.

NBS-Bromierung von Äthylthiazolen mit freier Position im Kern

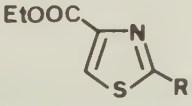
Äthylthiazole, die noch eine Position im Kern frei haben (z.B. 3n, 3f, 3k, 3c), werden in der Seitenkette bromiert, im Gegen-



3f-3fb



3k-3kb



3c-3ca

3f,3k,3c	R
	CH_2CH_3
a	$CHBrCH_3$
b	CBr_2CH_3

satz zu den entsprechenden Methylverbindungen auch dann, wenn sie elektronenschiebende Zweitsubstituenten wie CH_3 ($\sigma_p^+ = -0.31$) tragen (3n). Kernbromierung war in den untersuchten Fällen nicht nachweisbar. Am sichersten ausgeschlossen werden konnte sie bei der Umsetzung von 3f mit 1.1 Äquivalenten NBS. Das Reaktionsprodukt bestand zu ca. 90% aus Mono- (3fa) und zu ca. 10% aus Dibromverbindung 3fb und enthielt keine Ausgangsverbindung mehr, die bei den äthylsubstituierten Thiazolen oft den Nachweis des Fehlens der Kernbromierung erschwert (ähnliche zu erwartende R_f-Werte, ähnliche zu erwartende NMR-Banden).

3.3 Gesamtübersicht und Anwendung

3.3.1 Überblick über die experimentellen Ergebnisse

Eine Übersicht über die in Kapitel 3.2 beschriebenen NBS-Bromierungen geben die Tabellen 2 und 3.

Tabelle 2 Produktanalyse (NMR) der NBS-Bromierungen von methylsubstituierten Thiazolen

3	Ausgangsverbindung R^2	R^4	R^5	NBS A)	Rk.-zeit (h)	Zusammensetzung des Reaktionsgemisches (%) a	b	c	d	e	f
b	H	CH_3	COOEt	1	1.2	24	73	3	-	-	-
b	H	CH_3	COOEt	3	5	-	18	82	-	-	-
b	H	CH_3	COOEt	3	22	-	15	85	-	-	-
p	COOEt	CH_3	H	1	2.5	32	51	14	3	-	-
p	COOEt	CH_3	H	3	8	3	22	50	28	-	-
q	CH_3	COOEt	H	1	1.5	39	45	12	4	-	-
q	CH_3	COOEt	H	3	16	16	28	44	12	-	-
j	CH_3	C_6H_5	H	1	3	20	68	12	-	-	-
j	CH_3	C_6H_5	H	1	10 B)	32	53	4	-	11	-
o	C_6H_5	CH_3	H	1	0.5	20	42	3	-	22	13
o	C_6H_5	CH_3	H	1	1.5	20	16	-	-	48	16
m	CH_3	CH_3	H	1.1	0.5	-	1	-	-	90	9 C)

A) in mol pro mol Ausgangsverbindung B) ohne Katalysator
C) zwei verschiedene Produkte
a = unbromiert b = monobromiert (Seitenkette) c = dibromiert (Seitenkette) d = tribromiert (Seitenkette)
e = monobromiert (Kern) f = dibromiert (Kern/Seitenkette)

Es haben sich also in der präparativen Arbeit (3.2.1 bis 3.2.4) alle Voraussagen (3.1.3) voll bestätigt, so daß die ihnen zugrunde liegenden Vorstellungen, die in Abschnitt 3.1.3 entwickelt wurden, als abgesichert gelten können.

Tabelle 3 Produktanalyse (NMR) der NBS-Bromierungen von äthylsubstituierten Thiazolen

	Ausgangsverbindung R^2	R^4	R^5	NBS A)	Rk.-zeit (h)	Zusammensetzung des Reaktionsgemisches (%) a	b	c	d	e	f
3c	C_2H_5	COOEt	H	1.1	1	10	80	10	-		
17	C_2H_5	COOEt	COOEt	1	7	16	76	8			
17	C_2H_5	COOEt	COOEt	2.3	19	-	57	43			
3s	C_2H_5	CH_3	COOEt	1	0.5	15	70	7		3	7
3f	C_2H_5	H	H	1.1	0.5	-	88	12	-		
3n	C_2H_5	CH_3	H	1.1	0.5	4	80	4	?	2	10
3k	C_2H_5	C_6H_5	H	1.1	0.3	10	84	6	?		

a = unbromiert b = monobromiert (Äthylgruppe) c = dibromiert (Äthylgruppe) d = monobromiert (Kern) e = monobromiert (Methylgruppe) f = dibromiert (Methyl- und Äthylgruppe jeweils monobromiert) A) in mol pro mol Ausgangsverbindung

3.3.2 Regeln über die dirigierende Wirkung von Substituenten

Für die präparative Anwendung der NBS-Seitenkettenbromierung in der Thiazolreihe sollten also die Faustregeln gelten :

"Elektronenschiebende Substituenten dirigieren in den Kern, elektronenziehende in die Seitenkette" und
"Äthylsubstituierte Thiazole werden wesentlich eher in der Seitenkette bromiert als methylsubstituierte."

Für die methylsubstituierten Thiazole lassen sich noch wesentlich detailliertere Prognosen stellen. Aufgrund der Literaturangaben und der in 3.2.1 bis 3.2.4 beschriebenen Versuche kann man davon ausgehen, daß in Abbildung 1 die Verhältnisse einigermaßen zutreffend wiedergegeben sind. Es scheint daher präparativ nützlich, die Substituenten an Methylthiazolen für die NBS-Bromierung in 4 Gruppen einzuteilen und die folgenden Annahmen bei Syntheseplanungen zugrunde zu legen.

-Stark elektronenschiebende Substituenten (etwa $\sigma_p^+ \leq -0.6$) (Gruppe 1)

Solange eine Kernposition frei ist, tritt reine Kernbromierung ein. Seitenkettenbromierungsversuche sind dann sinnlos. Auch sorgfältige Reinigung des NBS und verstärkter Einsatz von Radikalbildnern kann die Kernbromierung nicht verhindern. Ist der Kern hingegen bromiert, so läßt sich ein zweites Bromatom mühelos in die Seitenkette einführen. Bei entsprechendem Überschuß an NBS sollte man in der Regel auch eine Tribromierung der Seitenkette erreichen können. Dasselbe gilt natürlich, wenn von vornherein keine Kernposition frei ist (dann müßte die Summe der σ_p^+-Werte beider Substituenten berücksichtigt werden).

Beispiele : R = OEt, SMe, OH, NR_2, NHCOR.

- Schwach elektronenschiebende bis sehr schwach elektronenziehende Substituenten (etwa $+ 0.1 > \sigma_p^+ > - 0.6$) (Gruppe 2)

Je nach den Versuchsbedingungen findet mehr oder weniger Kern- oder Seitenkettenbromierung statt. Will man Seitenkettenbromierung erreichen, so muß möglichst Br_2-freies NBS verwendet werden. Es ist sinnvoll, eine hohe Radikalbildnerkonzentration zu wählen, da z.B. $k_{Seite} \sim (ABN)^{1/2}$ +) 53). Es sollte wasserfrei gearbeitet werden 31). Alle Radikalfänger sind zu vermeiden. Daher ist auch das Thiazol vor der Reaktion sorgfältig zu reinigen.

Beispiele : R = Me, C_6H_5, CH_2Br, CH_2Cl, F, Grenzfall : Cl.

- Schwach bis stark elektronenziehende Substituenten (etwa $+ 0.1 < \sigma_p^+ < + 0.8$). (Gruppe 3)

Es tritt reine Seitenkettenbromierung ein. Je stärker elektronenziehend der Substituent ist, um so länger dauert die Reaktion und um so weniger sinnvoll ist die mühsame Befreiung des NBS von Brom. Beträgt die Reaktionszeit beispielsweise mehr als 8 h, so sollte man notfalls einen Tropfen Brom zusetzen und die Radikalbildnerkonzentration erhöhen. Die sorgfältige Reinigung des Thiazols ist überflüssig.

Beispiele : Br, COOR, CN, CHO, COMe, Grenzfall NO_2.

- Mehrere stark elektronenziehende Substituenten ($\sigma_p^+ > + 0.8$) (Gruppe 4)

Unter normalen Umständen ist in vernünftiger Zeit keine NBS-Bromierung zu erreichen. Man sollte bei der Syntheseplanung

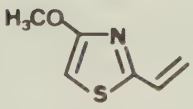
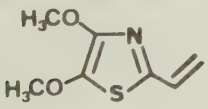
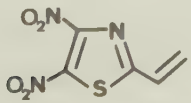
---

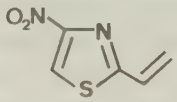
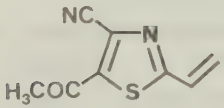
+) ABN = Azobisisobutyronitril

zunächst andere Wege in Betracht ziehen.
Beispiele : 2 COOEt-Gruppen, 2 COR-Gruppen, 2 NO_2-Gruppen.
Diese Regeln sollten in ähnlicher Weise für die NBS-Bromierung von Äthylthiazolen gelten. Alle σ_p^+-Werte für die Begrenzungen der 4 Gruppen wären dabei um ca. 0.3 niedriger anzusetzen.

3.3.3 Anwendungsbeispiel : Syntheseplanung von Vinylthiazolen

Bei der Syntheseplanung von Vinylthiazolen wird man oftmals einen der in Abschnitt 4.1.3 beschriebenen Wege in Betracht ziehen. Der erste Schritt ist dabei die NBS-Bromierung eines methyl- oder äthylsubstituierten Thiazols. Ob dieser Schritt erfolgversprechend ist, läßt sich nach den in 3.3.2 aufgestellten Regeln abschätzen. Das sei an folgenden Beispielen verdeutlicht.

geplante Verbindung	Prognose
	Weg über die NBS-Bromierung eines 2-Alkylderivates kommt nicht in Betracht. Sowohl Methyl- als auch Äthylverbindungen würden im Kern bromiert werden (Gruppe 1).
	Weg über die NBS-Bromierung eines 2-Alkylderivates ist sehr geeignet. Sowohl die Methyl- als auch die Äthylgruppe sollten sehr rasch bromierbar sein (Gruppe 1).
	Weg über die NBS-Bromierung eines 2-Alkylderivates kommt zunächst nicht in Betracht. Weder Methyl- noch Äthylgruppe dürfte in vernünftiger Zeit bromierbar sein. (Gruppe 4)

geplante Verbindung	Prognose
	Weg über die NBS-Bromierung eines 2-Alkylderivates ist sehr geeignet. Die Äthylgruppe sollte in wenigen Stunden bromierbar sein. Auch die Methylverbindung käme noch für die NBS-Bromierung in Betracht (Gruppe 3).
	Weg über die NBS-Bromierung eines 2-Alkylderivates kommt in Betracht. Allerdings sollte nur noch die Äthylgruppe bromierbar sein. (Gruppe 4)

Wie das Beispiel dieser fünf Vinylverbindungen zeigt, gestatten die in 3.3.2 aufgestellten Regeln für Thiazolderivate, deren Synthesen über α-Bromalkylthiazole geführt werden können, eine Abschätzung, ob als Syntheseschritt die NBS-Bromierung einer entsprechenden Alkylverbindung erfolgversprechend ist.

Damit scheint ein brauchbares Instrument zu rationeller Planung für eine Vielzahl von Synthesen auf dem Thiazolgebiet entwickelt worden zu sein.

4 BROMIERTE ALKYLTHIAZOLDERIVATE

4.1 Einleitung

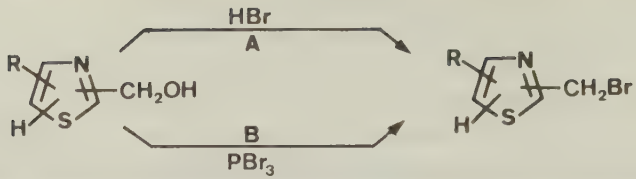
Nachdem im vorangegangenen Kapitel die Regeln über den Substituenteneinfluß auf die Bromierungsrichtung der NBS-Bromierung nicht nur theoretisch, sondern auch experimentell hinreichend gesichert wurden, soll hier näher auf die Frage eingegangen werden, warum es sinnvoll war, die entstandenen Reaktionsgemische aufzutrennen und die Bromalkylverbindungen zu isolieren.

Bei der Durchsicht der Literatur über α-bromierte Alkylthiazolderivate zeigte sich, daß auf der einen Seite sehr wenige Verbindungen dieses Typs bekannt und die Syntheseverfahren offensichtlich unbefriedigend sind. Auf der anderen Seite sind halogenierte Alkylthiazole häufig benötigte Zwischenprodukte vor allem zur Synthese von Pharmaka. Es bestand also das Bedürfnis nach einer allgemein und leicht anwendbaren Methode zur Darstellung von Bromalkylthiazolen. Für welche Thiazole die NBS-Bromierung geeignet ist, war oben dargestellt worden. Es blieb also zu prüfen, ob sich die dabei entstandenen Reaktionsgemische auftrennen ließen, zumal einige Halogenmethylthiazole als instabil beschrieben wurden. Da nur sehr wenige Bromalkylthiazole bekannt waren, bestand darüber hinaus ein Interesse an der Isolierung und Charakterisierung weiterer Vertreter dieser Substanzklasse.
Zunächst soll also erläutert werden, welche Synthesewege bisher für Bromalkylthiazole zur Verfügung standen, welche Verbindungen dabei gewonnen wurden und wofür sie benötigt werden.

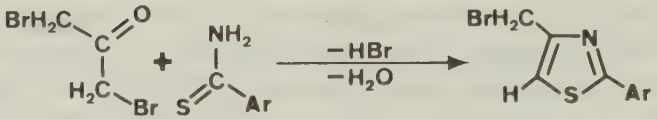
4.1.1 Bisherige Synthesewege

Während α-bromäthylsubstituierte Thiazole bisher unbekannt waren, sind für die Darstellung von brommethylsubstituierten Thiazolen fünf Wege beschrieben worden. Nur drei davon eignen sich zur Darstellung von Brommethylthiazolen mit freier Kernposition.

Weg A, B :

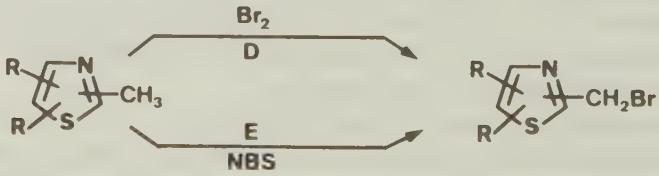


Weg C :



Dabei gehen die Wege A [54] und B [55] von denselben Ausgangsverbindungen aus. Weg A scheint nicht in jedem Fall zu reproduzierbaren Ergebnissen zu führen [55]. Das Problem dieser Synthesemethoden besteht darin, die Ausgangsverbindungen zu gewinnen. Im allgemeinen geht man ja umgekehrt vor und stellt Hydroxymethylverbindungen aus den Brommethylderivaten dar. Nach Weg C lassen sich naturgemäß nur in 5-Stellung unsubstituierte 4-Brommethylthiazole gewinnen.
Ist keine Kernposition mehr frei, so sind die Brommethylverbindungen besser zugänglich. Sie lassen sich aus den meist leicht darstellbaren Methylverbindungen gewinnen.

Weg D, E :



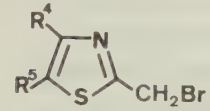
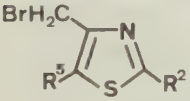
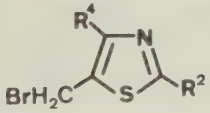
Der Wert von Weg D wird dadurch etwas gemindert, daß Thiazole [56-58] genau wie andere Heteroaromaten [57,59] dazu neigen, mit Br_2 schwerlösliche Addukte zu bilden.

4.1.2 Bisher bekannte Bromalkylthiazole

Auf den beschriebenen Wegen wurden bisher die Verbindungen

der Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4 Bisher bekannte Brommethylthiazole

	R^2	R^4	R^5	Isoliert als	S.[a]	Lit.
2-Brommethyl-thiazole		C_6H_5	H	freie Base	A[b]	54
					B	55
		CH_3	CH_3	Pikrat	A	4
4-Brommethyl-thiazole	C_6H_5		Br	freie Base	D	56
	p-C_6H_4-CH_3		Br	freie Base	D	56
	p-C_6H_4-CH_3		H	freie Base	C	56
	H		H	Hydrobromid	A	4
	CH_3		CH_3	freie Base	E	4
5-Brommethyl-thiazole	C_6H_5	H		freie Base	B	55
	H	CH_3		freie Base[c]	A	52
	CH_3	CH_3		Hydrobromid	A	4

a) Syntheseweg b) DAHLBOM [55] konnte das Ergebnis nicht reproduzieren c) die Verbindung verharzt (auch in ätherischer Lösung) in wenigen min [52]

Es sind also lediglich zwei 2-Brommethylthiazole bekannt, von denen das eine nur als Pikrat isoliert wurde. Das andere (2-Brommethyl-4-phenylthiazol (3jb)) wurde aus der entsprechenden Hydroxyverbindung nach Weg A synthetisiert. Jedoch konnte DAHLBOM [55] das Ergebnis nicht reproduzieren, so daß er die Verbindung nach B herstellte, um sie zur Darstellung von Analgetica verwenden zu können. In vorliegender Arbeit wurde gezeigt, daß die NBS-Bromierung der entsprechenden Methylverbindung einen leichten Zugang zu dieser Substanz bietet, zumal unter geeigneten Reaktionsbedingungen Kernbromierung völlig

vermieden werden kann (vergl. 3.2.2).
Aus der Gruppe der 4-Brommethylthiazole sind fünf Vertreter bekannt, wobei allerdings nur zwei eine Position im Kern frei haben, von denen eins wiederum nur als Hydrobromid beschrieben wird. Nur eine der Verbindungen wurde durch Synthese aus 1.3-Dibromaceton gewonnen. Nach den in Kapitel 2 dieser Arbeit abgeleiteten Regeln sollten sich verhältnismäßig leicht weitere 4-Brommethylthiazole auf diesem Wege gewinnen lassen, wobei mit nucleophilen Thioamiden das Abfangen der 4-Hydroxythiazoline 5 möglich sein sollte, wie es auch für die Reaktionen mit 1.3-Dichloraceton beobachtet worden ist [19].
Aus der Gruppe der 5-Brommethylthiazole sind drei Vertreter bekannt, von denen zwei eine Position am Kern frei haben, von denen wiederum eine als so instabil beschrieben [52] wird, daß sie in wenigen min verharzt, auch in verdünnter ätherischer Lösung.
Es sind also lediglich zehn Brommethylthiazole bekannt, von denen allein vier instabil sind oder nur als Salze isoliert wurden. Mit freier Position am Kern sind sogar nur fünf Verbindungen beschrieben, von denen nur drei als stabile Basen isoliert wurden.
2-Dibrommethylthiazole und 5-Dibrommethylthiazole sind bisher unbekannt.
Es sind lediglich drei 4-Dibrommethylthiazole [22] analog Synthesemethode A synthetisiert worden. Entsprechend den in Kapitel 2 dieser Arbeit abgeleiteten Regeln ist verständlich, daß sie über stabile Zwischenverbindungen 5 gewonnen wurden.
Tribrommethylsubstituierte Thiazole waren bislang ebenfalls unbekannt.

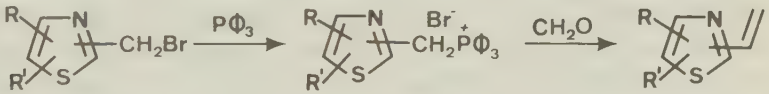
4.1.3 Anwendungsgebiete

Diesem sehr spärlichen Angebot an seitenkettenbromierten Alkylthiazolderivaten steht ein großer Anwendungsbereich dieser Verbindungsklasse gegenüber. Von den zahlreichen Umsetzungsmöglichkeiten für Halogenalkylthiazole seien hier außer der Bildung der Gruppen $-CH_2NH_2$ [7], $-CHO$ [60], $-CH_2SH$ [7] und $-CH_2SR$ [7] vor allem die in pharmazeutischer Hinsicht wichtigen Umsetzungen mit CH-aciden Verbindungen wie Cyanessigester und Malon-

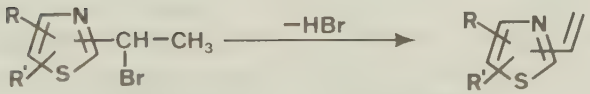
ester als Vorstufen zu Synthesen von Barbituraten [61], Histidinanaloga [62] und Analgetica bzw. Spasmolytica [63] erwähnt. Insbesondere ließen sich Brommethylthiazole mit sekundären Aminen zu Substanzen mit xylocainartiger anästhetischer Wirkung [55] und durch Verseifung zu Vorstufen zur Synthese von Vitamin-B_1-Analoga [52] umsetzen.

In der vorliegenden Arbeit wird darüber hinaus gezeigt, daß die seitenkettenbromierten Alkylthiazolderivate besonders für die Polymerenchemie wichtige Zwischenverbindungen darstellen. Von folgenden drei Syntheseweqen, die von ihnen zu Vinylverbindungen führen können, wurde in dieser Arbeit Weg 1 näher untersucht und konnte dabei als brauchbarer Zugang zu Vinylthiazolen ausgebaut werden (Kapitel 5).

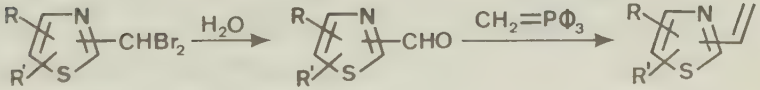
Weg 1 :



Weg 2 :



Weg 3 :

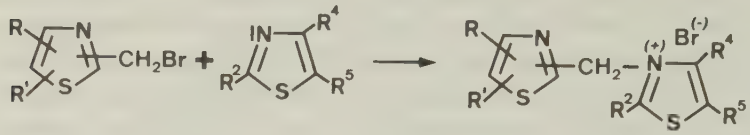


4.2 Trennung und Reindarstellung der bromierten Alkylthiazolderivate

4.2.1 Probleme der Trennung

Wie aus der Literaturstudie (4.1.2) ersichtlich, mußte mit Zersetzlichkeit der Bromalkylthiazole gerechnet werden. Als

einer der hauptsächlichen Verharzungswege kam die Reaktion



infrage, da die Umsetzung von Benzylhalogeniden mit Thiazolen ein üblicher Weg der Darstellung von Benzylthiazoliumsalzen [64,65] ist. Die Nucleophilie des Stickstoffatoms hängt dabei natürlich von Substituenteneinflüssen ab. Elektronenschiebende Substituenten wie R,R' = CH_3 sollten also die Zersetzlichkeit nach obiger Gleichung erhöhen, elektronenziehende wie COOEt hingegen erniedrigen. Daher bestand begründete Hoffnung, daß die Bromalkylthiazolcabonsäureester unzersetzt isolierbar waren. Dennoch sollte die Trennung möglichst schonend erfolgen. Dafür bot sich die Säulenchromatographie an, zumal im Dünnschichtchromatogramm in geeigneten Laufmitteln genügend unterschiedliche R_f-Werte gefunden wurden. Ein Nachteil dieser Methode ist, daß in der Regel keine größeren Ansätze aufgearbeitet werden können. Benötigt man z.B. größere Mengen von Phosphoniumbromiden, so empfiehlt es sich, zuerst zu versuchen, aus dem Bromierungsgemisch selektiv eine Umsetzung des Phosphins mit der Brommethylverbindung zu erreichen. Die Anwendung dieser "Trennmethode" wird in Abschnitt 5.1 besprochen.
In einigen Fällen war eins der entstandenen Bromalkylderivate wesentlich schwerer in CCl_4 löslich als die anderen, so daß es -spätestens beim Einengen - ausfiel und somit isoliert werden konnte, wie z.B. 5-Brommethyl-4-phenylthiazol (3tb) und 2-(1'-Bromäthyl)-thiazol-4-carbonsäureäthylester (3ca).
Ein Problem bei der Säulentrennung war das Auffinden eines geeigneten Elutionsmittelgemisches. Es stellte sich heraus, daß zur Trennung der verschieden stark bromierten Verbindungen und zur Trennung der isomeren Bromierungsprodukte jeweils andere Laufmittel geeignet waren.

4.2.2 Trennung von Mono-, Di- und Tribromderivaten

Zunächst ließen sich die Reaktionsgemische mit Benzol als Hauptbestandteil des Laufmittels in un-, mono-, di- und tri-

bromierte Thiazole auftrennen. Dabei stieg die Wanderungsgeschwindigkeit mit der Zahl der Bromatome pro Molekül an. Die Bromierungsprodukte der Methylphenylthiazole ließen sich mit reinem Benzol trennen. Im Falle der Ester war eine polare Mischungskomponente notwendig. Für die untersuchten Fälle erwies sich Äthanol als geeignet. Dabei mußten für eine optimale Trennung die in Tabelle 5 angegebenen Äthanolanteile möglichst genau eingehalten werden.

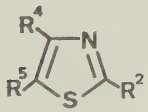
Tabelle 5 Säulenchromatographische Trennung von Reaktionsprodukten mit verschiedenem Bromierungsgrad

Bromiertes Thiazol				Laufmittel	Säulenlänge
	R^2	R^4	R^5	Benzol:Äthanol	(cm)
3p	COOEt	CH_3	H	100 : 3.0	110
3q	H	CH_3	COOEt	100 : 2.7	110
15	C_2H_5	COOEt	COOEt	100 : 2.7	150
3s	C_2H_5	CH_3	COOEt	100 : 2.5	150
3b	CH_3	COOEt	H	100 : 2.5	110
3j	CH_3	C_6H_5	H	100 : 0	60
3o	C_6H_5	CH_3	H	100 : 0	60

4.2.3 Trennung isomerer Bromierungsprodukte

In den Fällen, in denen verschiedene Mono- bzw. Dibromprodukte entstanden, mußten die Isomerengemische in einer zweiten Säule

Tabelle 6 Säulenchromatographische Trennung von isomeren Bromierungsprodukten



Isomere Bromierungsprodukte				Laufmittel Cyclohexan:Essigester
	R^2	R^4	R^5	
3sa	$CHBrCH_3$	CH_3	COOEt	100 : 7
3sb	CH_2CH_3	CH_2Br	COOEt	
3sd	CBr_2CH_3	CH_3	COOEt	100 : 5
3sc	$CHBrCH_3$	CH_2Br	COOEt	

Tabelle 6 (Fortsetzung)

Isomere Bromierungsprodukte				Laufmittel
	R^2	R^4	R^5	Cyclohexan:Essigester
3ob	C_6H_5	CH_2Br	H	100 : 3
3oe	C_6H_5	CH_3	Br	

mit anderem Laufmittel getrennt werden. Hierbei bewährten sich Cyclohexan/Essigestergemische, wobei wieder bei der Trennung der Thiazolcarbonsäureesterderivate der polare Laufmittelanteil größer sein mußte als bei den entsprechenden Phenylverbindungen.

Reindarstellung der Bromierungsprodukte. Die Reinigung der Produkte erfolgte in der Regel für Verbindungen mit einem Schmp. unter 30°C durch Kugelrohrdestillation bei 0.1 - 1.0 Torr, mit einem Schmp. bis zu 80°C durch Umkristallisation aus Pentan, bei höherem Schmp. auch aus CCl_4.

4.3 Charakterisierung der bromierten Alkylthiazolderivate

Schmelzpunkte. Die Schmelzpunkte der dargestellten Brommethylthiazole liegen zwischen 25 und 120°C. Wie aus Tabelle 7 hervorgeht, steigen sie innerhalb einer Serie von der Monobrommethyl- zur Tribrommethylverbindung an. Kernbromierte Thiazole schmelzen etwas niedriger als die entsprechenden seitenkettenbromierten Vertreter.

Tabelle 7 Schmelzpunkte und IR-Spektren der bromierten Methylthiazolderivate

	R^2	R^4	R^5	Schmp. (°C)	IR (cm^{-1}) [a]
3qb	H	CH_2Br	COOEt	25 -27 [b]	1520
3qc	H	$CHBr_2$	COOEt	64.0-64.5 (Pentan)	1480, 1512
3pb	COOEt	CH_2Br	H	63.5-64.5 (Pentan)	1503
3pc	COOEt	$CHBr_2$	H	67.5-68.0 (Pentan)	1500
3pd	COOEt	CBr_3	H	118.5-119.8 (Pentan)	1496
3bb	CH_2Br	COOEt	H	28.5-28.8 [b]	1501
3bc	$CHBr_2$	COOEt	H	43.0-44.0 (Pentan)	1500
3bd	CBr_3	COOEt	H	104.8-105.5 (CCl_4)	1490

Tabelle 7 (Fortsetzung)

	R^2	R^4	R^5	Schmp. (^oC)	IR (cm^{-1}) a)
3jb	CH_2Br	C_6H_5	H	45.5-46.0 (Äthanol)	1492
3jc	$CHBr_2$	C_6H_5	H	68.5-69.2 (Pentan)	1484
3je	CH_3	C_6H_5	Br	38.0-38.5 (Pentan)	1502
3tb	H	C_6H_5	CH_2Br	84.5-85.2 (CCl_4)	1485, 1527
3ob	C_6H_5	CH_2Br	H	76.2-77.1 (Pentan)	1502
3oe	C_6H_5	CH_3	Br	59.8-60.8 (Pentan)	1484, 1502
3of	C_6H_5	CH_2Br	Br	91.8-92.7 (Pentan)	1503

a) nur Banden im Bereich der "Thiazol-II-Bande" [67]

b) Reinigung erfolgte durch Kugelrohrdestillation

4.3.1 IR-Spektren

Die IR-Spektren bringen keine wesentlichen Erkenntnisse, da die C-Br-Banden am äußersten Ende des Fingerprintgebietes liegen (400-600 cm^{-1}) [66] und wenig charakteristisch sind. In Tabelle 7 sind daher nur die sogenannten Thiazol-II-Banden [67] aufgenommen. Wie man sieht, nimmt ihre Frequenz jeweils mit zunehmender Seitenkettenbromierung ab.

4.3.2 MS-Spektren

Die MS-Spektren zeigten die erwarteten Molpeaks und die erwarteten Isotopenaufspaltungsmuster (vergl. Experimenteller Teil). Zur Strukturaufklärung herangezogen werden könnte die Tatsache, daß kernbromierte Thiazole wesentlich größere relative Intensitäten des Molpeaks zeigten als die isomeren Seitenkettenbromierungsprodukte (vergl. Tab. 8).

Tabelle 8 Vergleich der Molpeak-Intensitäten von kern- und seitenkettenbromierten Thiazolen

Stammkörper				relative Intensität des Molpeaks (%)	
	R^2	R^4	R^5	seitenkettenbromiert	kernbromiert
3j	CH_3	C_6H_5	H	15	30
3t	H	C_6H_5	CH_3	6	
3o	C_6H_5	CH_3	H	8	87

4.3.3 ^{1}H-NMR-Spektren

Wichtig für diese Arbeit waren die NMR-Spektren, da sie zur Identifizierung der verschiedenen Bromierungsprodukte dienten. Sie erlaubten eine eindeutige Feststellung der Bromierungsstelle. Ferner war mit ihrer Hilfe eine Bestimmung der prozentualen Anteile der einzelnen Komponenten der Reaktionsgemische möglich. Daher wurden von möglichst allen isolierten Verbindungen vergleichbare Spektren aufgenommen. Da bekannt ist [68], daß die Spektren nicht nur stark lösungsmittel- sondern auch konzentrationsabhängig sind, wurden sie in 0.2 M CCl_4-Lösungen bei 100 MHz und einer Aufnahmezeit von 500 s aufgenommen. Nur so sind in der Regel die Spektren der genannten Derivate einigermaßen vergleich- und interpretierbar. In Tabelle 9 ist an zwei Beispielen gezeigt, wie eindeutig

Tabelle 9 Nachweis von Kern- bzw. Seitenkettenbromierung mit Hilfe der NMR-Spektren (δ-Werte)

	R^2	R^4	R^5	CH_3	CH_2Br	5-H
unbromiert	CH_3	C_6H_5	H	2.73	-	7.18
seitenkettenbromiert	CH_2Br	C_6H_5	H	_	4.71	7.40
kernbromiert	CH_3	C_6H_5	Br	2.65	-	-
unbromiert	C_6H_5	CH_3	H	2.48	-	6.74
seitenkettenbromiert	C_6H_5	CH_2Br	H	-	4.54	7.18
kernbromiert	C_6H_5	CH_3	Br	2.42	-	-

Kern- und Seitenkettenbromierungsprodukte im NMR-Spektrum unterscheidbar sind. Unbromierte Methylthiazolderivate zeigen in CCl_4 Peaks bei δ = 2.4 - 2.8 (s, 3H, CH_3) und δ = 6.8 - 8.7 (s, 1H, Kernproton). Bei kernbromierten Thiazolen fehlt das Signal des Kernprotons, der CH_3-Peak ist etwas nach höherem Feld verschoben. Bei seitenkettenbromierten Thiazolen fehlt der CH_3-Peak, dafür erscheint der CH_2Br-Peak bei δ = 4.5 - 4.9 (s, 2H, CH_2). Der Peak des Kernprotons wird nach tieferem Feld verschoben.

In den Tabellen 10 und 11 sind die wesentlichen Daten aus den NMR-Spektren von den methylsubstituierten Thiazolen und ihren NBS-Bromierungsprodukten zusammengestellt (die vollständigen

Tabelle 10 NMR-Daten aus den Spektren von Methylthiazolcarbonsäureestern und ihren Bromierungsprodukten

Verbindung				δ (ppm), 0.2M in CCl_4				
	R^2	R^4	R^5	CH_3	CH_2Br	$CHBr_2$	2-H	5-H
3p	COOEt	CH_3	H	2.51				7.08
3pb	COOEt	CH_2Br	H		4.58			7.55
3pc	COOEt	$CHBr_2$	H			6.80		7.89
3pd	COOEt	CBr_3	H					8.04
3b	CH_3	COOEt	H	2.73				7.90
3bb	CH_2Br	COOEt	H		4.73			8.12
3bc	$CHBr_2$	COOEt	H			6.96		8.25
3bd	CBr_3	COOEt	H					8.24
3q	H	CH_3	COOEt	2.72			8.61	
3qb	H	CH_2Br	COOEt		4.91		8.73	
3qc	H	$CHBr_2$	COOEt			7.62	8.84	

Tabelle 11 NMR-Daten aus den Spektren von Methylphenylthiazolen und 5-Brom-4-methylthiazol und ihren Bromierungsprodukten (0.2M in CCl_4)

Verbindung				δ (ppm)				
	R^2	R^4	R^5	CH_3	CH_2Br	$CHBr_2$	2-H	5-H
3o	C_6H_5	CH_3	H	2.48				6.74
3ob	C_6H_5	CH_2Br	H		4.54			7.18
3oc	C_6H_5	$CHBr_2$	H			6.80[a]		7.4[a]
3oe	C_6H_5	CH_3	Br	2.42				
3of	C_6H_5	CH_2Br	Br		4.52			
3j	CH_3	C_6H_5	H	2.73				7.18
3jb	CH_2Br	C_6H_5	H		4.71			7.40
3jc	$CHBr_2$	C_6H_5	H			6.89		7.51
3je	CH_3	C_6H_5	Br	2.65				
3jf	CH_2Br	C_6H_5	Br		4.67			
3t	H	C_6H_5	CH_3	2.59			8.47	
3tb	H	C_6H_5	CH_2Br		5.02[b]		9.05[b]	
31d	H	CH_3	Br	2.40			8.58	
31g	H	CH_2Br	Br		4.58		8.72	

a) in $CDCl_3$ 22) b) in Aceton-d_6, da in CCl_4 schwer löslich

Daten sind im experimentellen Teil aufgeführt). Beim Vergleich der beiden Tabellen fällt auf, daß durch die Einführung des Br-Atoms Veränderungen im Spektrum hervorgerufen werden, die weitgehend unabhängig von dem unbeteiligten Substituenten (z.B. COOEt, C_6H_5) sind. Die Verschiebung des jeweiligen Peaks des Kernprotons scheint vielmehr abhängig von der Stellung von Seitenkette und Kernproton zueinander. Die Verhältnisse sind in Tabelle 12 wiedergegeben.

Tabelle 12 Verschiebung des NMR-Signals des Kernprotons durch Bromierung der Seitenkette (bezogen auf die unbromierte Verbindung)

Unbromierte Verbindung				$\Delta\delta$ (ppm)		
	R^2	R^4	R^5	CH_2Br	$CHBr_2$	CBr_3
3p	COOEt	CH_3	H	0.47	0.80	0.95
3o	C_6H_5	CH_3	H	0.44	0.66	
3b	CH_3	COOEt	H	0.23	0.35	0.34
3j	CH_3	C_6H_5	H	0.22	0.33	
3c	C_2H_5	COOEt	H	0.20		
3q	H	CH_3	COOEt	0.12	0.23	
31d	H	CH_3	Br	0.14		

Steht die Seitenkette in 4.5-Stellung ("ortho-Stellung") zum Kernproton, ergibt sich eine Verschiebung um ca. 0.4 ppm, bei 2.5-Stellung ("para-Stellung") um ca. 0.2 ppm und bei 2.4-Sellung ("meta-Stellung") um ca. 0.1 ppm. Diese Regelmäßigkeit in der Verschiebung bei seitenkettenbromierten Thiazolen könnte z.B. bei Bromierungen von Thiazolen mit zwei Alkylgruppen als Orientierungshilfe dienen bei der Bestimmung, welche Alkylgruppe bromiert wurde. Weitgehend unabhängig von der Art des bromierten Methylthiazolderivates ist die Verschiebung des Seitenkettensignals in den Positionen 2 und 4 durch Einführung eines Bromatoms in die Seitenkette (Tabelle 13).

Auffällig ist allerdings, daß die Verschiebungen bei den Bromierungsprodukten von 4-Methylthiazol-5-carbonsäureäthylester deutlich abweichen. Der Peak für die CH_2Br-Gruppe ist

etwas, der der $CHBr_2$-Gruppe sehr viel stärker nach tieferem Feld verschoben als das bei den vergleichbaren Verbindungen der Tabelle 13 der Fall ist.

Tabelle 13 Verschiebung des NMR-Seitenkettenprotonensignals durch Bromierung der Seitenkette (bezogen auf die unbromierte Verbindung)

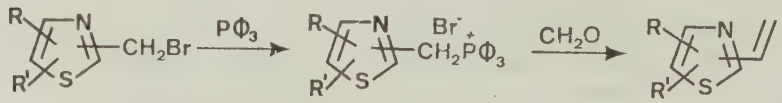
	Unbromierte Verbindung			$\Delta\delta$ (ppm)	
	R^2	R^4	R^5	CH_2Br	$CHBr_2$
3p	COOEt	CH_3	H	2.07	4.29
3o	C_6H_5	CH_3	H	2.06	4.32
3oe	C_6H_5	CH_3	Br	2.10	
3b	CH_3	COOEt	H	2.00	4.23
3j	CH_3	C_6H_5	H	1.98	4.16
3je	CH_3	C_6H_5	Br	2.02	
		Mittelwerte		2.04	4.25
		mittlere Abweichung		0.06	0.10
3q	H	CH_3	COOEt	2.19	4.90
	Abweichung vom Mittelwert			0.15	0.65

Das mag daran liegen, daß durch den großen Raumbedarf der Br- Atome das Wasserstoffatom der $CHBr_2$-Gruppe in ständige Nähe zur COOEt-Gruppe gedrängt wird und durch den Anisotropieeffekt der C=O-Gruppe eine verminderte Abschirmung erfährt.

Diese Besonderheit des NMR-Spektrums hat vermutlich einen interessanten präparativen Aspekt. Wenn nämlich das Wasserstoffatom überwiegend zur Carbonylgruppe hin orientiert ist, steht es für Reaktionen - vor allem solche, die wie die radikalische Bromierung am Wasserstoffatom angreifen [36] - schwerer zur Verfügung. Dies wäre eine Erklärung dafür, daß sich diese $CHBr_2$-Gruppe nicht mehr mit NBS bromieren ließ (vergl. [illegible]

5 UMSETZUNG DER BROMMETHYLVERBINDUNGEN ZU PHOSPHONIUMSALZEN UND VINYLTHIAZOLEN

Um die Bedeutung der neu gewonnenen Brommethylderivate für die Polymerenchemie zu zeigen, sollte ihre Überführbarkeit in Vinylthiazole nach WITTIG [69] gemäß der Reaktionsfolge



geprüft werden. Zuerst sollte also die Umsetzung zu Triphenylphosphoniumsalzen untersucht werden. Als zweites war zu prüfen, ob die Phosphoniumsalze allgemein in Vinylthiazole überführbar waren und ob sich die Vinylthiazole aus dem Reaktionsgemisch isolieren und analysenrein darstellen ließen.

5.1 Darstellung der Phosphoniumsalze

Aus den gewonnenen Brommethylthiazolcarbonsäureestern und Brommethylphenylthiazolen ließen sich durch Umsetzung mit Triphenylphosphin in Benzol in meist fast quantitativer Ausbeute die entsprechenden Phosphoniumsalze gewinnen. Entweder fielen sie analysenrein an oder konnten aus DMF bzw. Äthanol umkristallisiert werden.

Da die Brommethylthiazole in der Regel durch säulenchromatographische Trennung gewonnen worden waren (4.2), was größere Ansätze sehr unwirtschaftlich machte, bestand außerdem ein Interesse an einer Methode zur Gewinnung größerer Mengen der Phosphoniumsalze direkt aus dem Reaktionsgemisch der NBS-Bromierung. Dabei traten insofern Schwierigkeiten auf, als auch manche Dibrommethylverbindungen mit Triphenylphosphin reagieren können. Die optimale Methode muß also jeweils experimentell ermittelt werden.

Von den Bromierungsprodukten des 2-Methylthiazol-4-carbonsäureäthylesters (3b) reagiert z.B. die Dibrommethylverbindung 3bc wesentlich rascher mit Triphenylphosphin als die Monobrommethylverbindung 3bb. Bei der Gewinnung des Phospho-

niumsalzes 3bg geht man also am besten so vor, daß man aufgrund des NMR-Spektrums den Gehalt an Dibrommethylverbindung 3bc abschätzt und das rohe Produktgemisch der NBS-Bromierung mit der entsprechenden Menge an Triphenylphosphin versetzt. Von dem in der Kälte ausfallenden harzigen Reaktionsprodukt (mit 3bc) wird dekantiert und NMR-spektroskopisch bzw. dünnschichtchromatographisch auf Abwesenheit der Dibromverbindung 3bc geprüft. Sodann wird - zur Umsetzung der verbliebenen Monobromverbindung - erneut Triphenylphosphin zugesetzt und mehrere h unter Rückfluß gekocht. Auf diese Weise fällt das Phosphoniumsalz 3bg der Monobromverbindung in nahezu quantitativer Ausbeute an.

Von den Bromierungsprodukten des 4-Methylthiazol-5-carbonsäureäthylesters (3q) und des 2-Methyl-4-phenylthiazols (3o) ergab jeweils nur die Monobrommethylverbindung (3qb bzw. 3ob) ein Phosphoniumsalz. Die Dibrommethylthiazole störten hier also nicht, so daß keine Trennprobleme auftraten. Im Falle von 3q wurde durch Fällung aus dem Bromierungsgemisch sofort analysenreines Phosphoniumsalz 3qg erhalten. Diese Methode versagte allerdings in den anderen untersuchten Fällen. Einen Überblick gibt Tabelle 14.

Bei den gewonnenen Phosphoniumsalzen handelt es sich um jahrelang haltbare, farblose, in der Regel amorphe Substanzen, deren Schmp. meist über 200°C liegt (vergl. Tabelle 14).

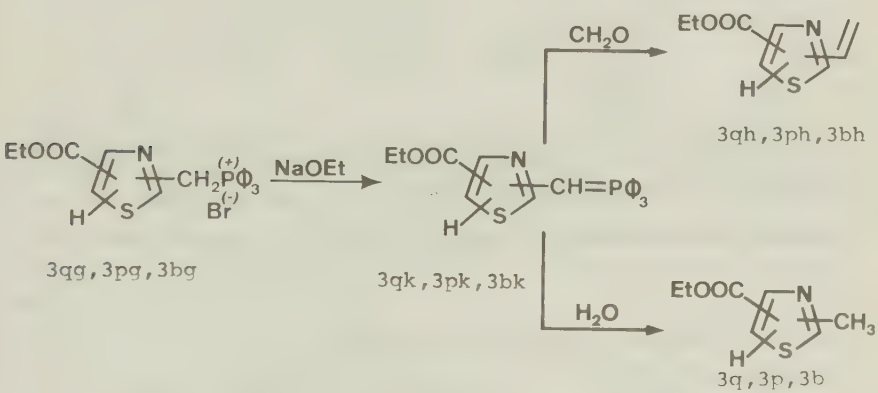
Tabelle 14 Darstellung und Charakterisierung der Triphenylphosphoniumbromide

Triphenylphosphoniumbromid	R^2	R^4	R^5	dargestellt nach	Ausb. bezogen auf Methylverb.	Ausb. bezogen auf Brommethylverb.	Schmp. (°C)	NMR $\delta(CH_2P)$
3qg	H	$CH_2P(C_6H_5)_3^+ Br^-$	COOEt	A [a]	52.7%	ca. 80%	200 - 202	5.68
3pg	COOEt	$CH_2P(C_6H_5)_3^+ Br^-$	H	B [b]		90%	187 - 188	5.64
3bg[1]	$CH_2P(C_6H_5)_3^+ Br^-$	COOEt	H	A [a]	48%	ca. 95%	260 (Äthanol)	6.02
3jg	$CH_2P(C_6H_5)_3^+ Br^-$	C_6H_5	H	A [a]	52%	ca. 100%	262-265 (DMF)	6.07
3tg	H	C_6H_5	$CH_2P(C_6H_5)_3^+ Br^-$	B [b]		ca. 100%	263 (DMF)	5.63
3og	C_6H_5	$CH_2P(C_6H_5)_3^+ Br^-$	H	B [b]		62%	270 - 272	5.58

a) dargestellt aus dem NBS-Reaktionsgemisch b) dargestellt aus der isolierten Brommethylverb.

5.2 Darstellung von Vinylthiazolcarbonsäureäthylestern

In unserer Arbeitsgruppe bestand Interesse an polymerisierbaren Komplexbidnern der Thiazolreihe. Daher wurden als Beispiele für die Überführbarkeit der nach 5.1 gewonnenen Phosphoniumsalze in Vinylverbindungen die Carbonsäureester 3qg, 3pg und 3bg (vergl. Tab. 14) gewählt. Die Umsetzung gelang entsprechend der Reaktionsgleichung



durch WITTIG-Reaktion [69] nach der Alkoholat-Methode [70].
In der vorangegangenen Diplomarbeit [1] war bereits auf die Wasserempfindlichkeit des Ylids 3bk hingewiesen worden. Gleiches Verhalten zeigten 3pk und 3qk. Daher mußte in allen Fällen unter strengem Wasserausschluß gearbeitet werden. Dennoch entstand regelmäßig der entsprechende Methylthiazolcarbonsäureäthylester als Nebenprodukt. Die Trennung der beiden Ester wurde säulenchromatographisch durchgeführt. Die Reindarstellung der Vinylverbindungen erfolgte durch Kugelrohrdestillation bei 0.1 Torr. Dabei entstanden z.T. an den erhitzten Teilen Polymerisationsprodukte. Diese wurden bei 90°C/0.1 Torr möglichst von Monomerem befreit und mit Äther behandelt. Es entstanden porzellanartige Massen, die in DMF löslich waren und bei der Molekulargewichtsbestimmung eine mittlere Kettenlänge von ca. 6 Einheiten zeigten.
Die Ausbeuten an analysenreinen Vinylverbindungen betrugen 40 - 45 %.

Bei 3qh handelt es sich um eine im Kühlschrank jahrelang haltbare kristalline Substanz, die erst über 30°C schmilzt. Einige Daten sind in den Tabellen 15 und 16 zusammengestellt.

Tabelle 15 Charakteristika der Vinylthiazolcarbonsäure-äthylester

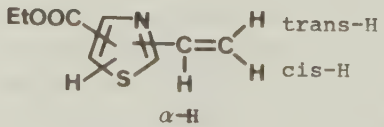
Vinylverbindung	R^2	R^4	R^5	Schmp. (°C)	Dest.[a] (°C)	MS[b] (%)
3qh	H	$CH=CH_2$	COOEt	33.5-35.5	60-70	71
3ph	COOEt	$CH=CH_2$	H	Öl	ca. 80	40
3bh	$CH=CH_2$	COOEt	H	Öl	50	50

a) Temperatur der Kugelrohrdestillation bei ca. 0.1 Torr

b) relative Intensität des Molpeaks (vergl. experiment. Teil)

Tabelle 16 ^{1}H-NMR-Daten der Vinylgruppen

Verb.	δ(ppm)			Kopplungskonstanten (in Hz)		
	α-H	cis-H	trans-H	$J_{\alpha/cis}$	$J_{\alpha/trans}$	$J_{cis/trans}$
3qh	7.52	5.59	6.40	11.0	17.5	2.5
3ph	6.68	5.38	6.11	11.0	17.5	2.0
3bh	6.90	5.57	6.07	11.0	17.5	0.0



3qh, 3ph, 3bh

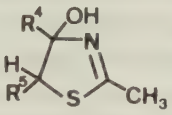
Tabelle 16a IR-Daten der Vinylverbindungen (cm^{-1})

Verb.	Thiazol-II-Gebiet[67]	Vinylgruppen-Gebiet[71],a)	
3qh	1499	1001	940
3ph	1491	1018, 991	949, 926
3bh	1500, 1472	995	930

a) C-H-"out-of-plane"-Deformationsschwingungen

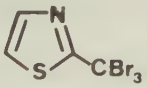
6. NBS-BROMIERUNG VON 4-HYDROXY-2-METHYL-2-THIAZOLINEN

Allylstellungen sind mit NBS bekanntlich um Größenordnungen schneller bromierbar als Benzylstellungen [33]. Daher sollten sich auch Verbindungen des Typs 8x sehr rasch an der CH_3-



8x

Gruppe mit NBS bromieren lassen. Durch anschließende Wasserabspaltung würde man dann zu den an der 2-CH_3-Gruppe bromierten Thiazolen gelangen, ohne daß der Kern oder eine Alkylgruppe in anderer Stellung (R^4 oder R^5) angegriffen werden würde. Damit würden die Hydroxythiazoline 8x Zugang zu anders schwer darstellbaren Thiazolen bieten.
Am Beispiel der Stammverbindung (8x, R^4,R^5=H) ließ sich zeigen, daß dieser Weg aussichtsreich ist. Es konnte die Verbindung 18



18

analysenrein isoliert und charakterisiert werden, bei der die Seitenkette dreifach bromiert ist, ohne daß man ein Bromatom im Kern vorfindet. Nach den Ergebnissen von 3.2.3 wäre dies durch direkte NBS-Bromierung des entsprechenden Thiazols unmöglich.
An diesem Beispiel wird sichtbar, daß die 4-Hydroxy-2-thiazoline (8) einen präparativen Nutzen für die Thiazolchemie haben können, der weit über ihre Bedeutung als Zwischenprodukte der HANTZSCHen Thiazolsynthese hinausgeht.
Unter diesem Aspekt sollte diese Substanzklasse mehr als bisher [19] betrachtet werden.

7 EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Heizmikroskop nach KOFLER bestimmt und sind somit korrigiert. - Die IR-Spektren wurden mit einem PERKIN-ELMER-Gerät Modell 257 aufgenommen. Wenn nicht anders angegeben, werden nur Banden im Bereich der Thiazol-II-Bande [67] aufgeführt. Alle Angaben erfolgen in cm^{-1}.- Die Aufnahme der NMR-Spektren erfolgte mit einem VARIAN A-60A Spektrometer (60 MHz) oder einem VARIAN XL-100 (100 MHz). Wenn nicht anders angegeben, handelt es sich um Aufnahmen mit dem XL-100, in CCl_4 und an 0.2 M Lösungen bei einer Aufzeichnungsgeschwindigkeit von 500 s/Spektrum. Als innerer Standard diente TMS. Alle Angaben erfolgen in ppm. - Die Massenspektren wurden mit einem VARIAN-MAT-Spektrometer CH-5-D bei 70 eV aufgenommen. - Die NBS-Bromierungen wurden in CCl_4 durchgeführt, das über Molekularsieb 4 Å der Firma MERCK stationär getrocknet wurde. Für die verwendeten Katalysatoren Benzoylperoxid und Azobisisobutyronitril werden in der Regel die Abkürzungen BPO und ABN verwendet. - Die Elementaranalysen wurden im Mikrolabor des Instituts für Organische Chemie der Freien Universität Berlin ausgeführt.

Für die Aufnahmen der IR-Spektren sei Frau E. Sommer und Frau S. Augustin, für die der NMR-Spektren Frl. M. Brauer, Frl. G. Dreke und Herrn Dr. K. Roth und die der Massenspektren Frau B. Donners, Frau M. Franke und Herrn Dr. G. Holzmann gedankt. Frau R. Vasak danke ich für die Ausführung von präparativen Arbeiten, Frau U. Kamprath und Frl. G. Witzmann für die Anfertigung der Elementaranalysen und Herrn W. Finck für die Durchführung von Molekulargewichtsbestimmungen.
Mein besonderer Dank gilt Frl. G. Witzmann für ihre Mühe bei der Durchführung der S-Analysen von Thiazolen und Herrn Dr. K. Roth für die NMR-Aufnahmen bei höheren Temperaturen sowie seine stete Hilfsbereitschaft bei der Interpretation von NMR-Spektren.

7.1 Versuche zur HANTZSCHen Thiazolsynthese

Allgemeine Arbeitsvorschrift

Es wurden jeweils äquimolare Mengen -Halogenketon und Thioamid in wenig trockenem Aceton gelöst und die Lösungen bei der vorgesehenen Reaktionstemperatur vereinigt. Das Reaktionsgemisch wurde so lange bei der Reaktionstemperatur gehalten (gegebenenfalls im Thermostaten), bis sich ein Kristallbrei abgeschieden hatte, der unverzüglich abgesaugt und mehrmals mit wenig trockenem Aceton gewaschen wurde.
Die freie Base wurde jeweils durch Lösen bzw. Aufschlämmen des Salzes in Wasser, Neutralisieren mit $NaHCO_3$ und Ausäthern isoliert. Die vereinigten Ätherextrakte wurden über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Äther befreit.
Erwies sich der primär ausgefallene Kristallbrei als Salz eines 4-Hydroxy-2-thiazolins, so ließ sich das Thiazoliumsalz daraus durch mehrstündiges Kochen in Äthanol und anschließendes Entfernen des Äthanols am Rotationsverdampfer gewinnen.
Das Thiazoliumsalz konnte durch mehrmaliges Waschen mit trockenem Aceton gereinigt werden.
Die freie Base läßt sich wie oben beschrieben erhalten.

7.1.1 Umsetzungen von Brombrenztraubensäureäthylester (1a) mit Thioamiden (2)

1 Umsetzungen von 1a mit Thioformamid (2a)

Ansatz : 2.0g (ca. 10 mmol) 1a in 10 ml Aceton
1.1g (ca. 10 mmol) 2a (nach GABRIEL [72]) in 10 ml Aceton
Reaktionstemperatur : 0°C
Reaktionsdauer : 5 Tage
Reaktiosprodukte :
Thiazol-4-carbonsäureäthylester-hydrobromid [73] (6a)
Ausbeute : 1.0g (4.2 mmol = 42%)
Schmp. 151 - 153°C (Lit.[73] 146 - 147°C)
Thiazol-4-carbonsäureäthylester [74] (3a)
Ausbeute : 0.25g 3a aus 0.5g 6a (76%)
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) : δ= 1.37 (t, 3H, J = 7.5 Hz, CH_3), δ= 4.41 (q, 2H, J = 7.5 Hz, CH_2), δ= 8.64 (d, 1H, J = 2 Hz,

5-H), δ = 9.27 (d, 1H, J = 2 Hz, 2-H)

2 Umsetzungen von 1a mit Thioacetamid (2b)

Ansatz : 3.9g (20 mmol) 1a in 25 ml Aceton
1.5g (20 mmol) 2b in 25 ml Aceton

Reaktionstemperatur : -20°C

Reaktionsdauer : 2h (dann über Nacht bei -20°C belassen)

Reaktionsprodukte :

4-Hydroxy-2-methyl-2-thiazolin-4-carbonsäureäthylester-hydrobromid (5b)

Ausbeute : 4.44g (16.4 mmol = 82%)

Schmp. 136-137°C

IR (KBr) : 1585 cm^{-1} (C=N)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 60 MHz) : δ = 1.26 (t, 3H, J = 7 Hz, $\underline{CH_3}CH_2$), δ = 2.50 (s, 2-CH_3), δ_A = 3.56 (d, 1H, J = 13.2 Hz), δ_B = 4.06 (d, 1H, J = 13.2 Hz), δ = 4.26 (q, 2H, J = 7 Hz, CH_2), δ = 7.58 (s, OH, NH)

$C_7H_{12}BrNO_3S$ (270.16)

Ber. C 31.12 H 4.48 Br 29.58 N 5.19 S 11.87

Gef. C 31.08 H 4.50 Br 29.65 N 4.93 S 11.55

4-Hydroxy-2-methyl-2-thiazolin-4-carbonsäureäthylester (8b)

Ausbeute : 2.3g (12.3 mmol = 75%)

Schmp. 72.5-73.5°C (Äthanol) (Lit. [11] 67.5-71°C)

IR (KBr) : 1608 cm^{-1} (C=N)

^{1}H.NMR : δ = 1.29 (t, 3H, J = 7HHz, $\underline{CH_3}CH_2$), δ = 2.29 (s, 3H, 2-CH_3), δ_A = 3.27 (d, 1H, J = 12 Hz), δ_B = 3.81 (d, 1H, J = 12 Hz), δ = 4.22 (q, 2H, J = 7 Hz, CH_2), δ = 5.5 (breites s, OH)

2-Methylthiazol-4-carbonsäureäthylester-hydrobromid (6b)

Ausbeute : Aus 300g (1.11 mol) 5b wurden 203.5g (0.81 mol = 72.6%) 6b erhalten

Schmp. 157-158°C

$C_7H_{10}BrNO_2S$ (252.14)

Ber. C 33.35 H 4.00 Br 31.69 N 5.56 S 12.72

Gef. C 33.48 H 3.74 Br 31.54 N 5.82 S 12.43

2-Methylthiazol-4-carbonsäureäthylester [75] (3b)

Ausbeute : Aus 198g (0.78 mol) 6b wurden 113.6g (0.664 mol = 85%) 3b erhalten

Schmp. 54.5-55.5°C (Lit. [75] 58°C)

33 Umsetzung von 1a mit Propionsäurethioamid [76] (2c)

Ansatz : 3.9g (20 mmol) 1a in 25 ml Aceton
1.8g (20 mmol) 2c in 25 ml Aceton

Reaktionstemperatur : -20°C

Reaktionsdauer : nach 1.5 h erste Kristallabscheidung, über Nacht bei -20°C belassen

Reaktionsprodukte :

2-Äthyl-4-hydroxy-2-thiazolin-4-carbonsäureäthylester-hydrobromid (5c)

Ausbeute : 3.47g (12.2 mmol = 61%)

Schmp. 124-125°C

$C_8H_{14}BrNO_3S$ (284.18)

Ber. C 33.83 H 4.97 Br 28.12 N 4.93

Gef. C 34.08 H 5.19 Br 28.38 N 4.89

2-Äthyl-4-hydroxy-2-thiazolin-4-carbonsäureäthylester (8c)

Ausbeute : 1.15g (5.55 mmol = 46%)

Schmp. 57.5-58.5°C (Äthanol)

IR (CCl_4) : 1615 cm^{-1} (C=N)

^{1}H-NMR : δ = 1.25 (t, 3H, J = 7.5 Hz. 2-$CH_2\underline{CH_3}$), δ = 1.31 (t, 3H, J = 7.0 Hz, O$CH_2\underline{CH_3}$), δ = 2.57 (q, 2H, J = 7.5 Hz, 2-$\underline{CH_2}CH_3$), δ_A = 3.24 (d, 1H, J = 12 Hz), δ_B = 3.75 (d, 1H, J = 12 Hz), δ = 4.22 (q, 2H, J = 7.0 Hz, O$\underline{CH_2}CH_3$), δ = 5.26 (breites s, OH)

MS : e/m (%) 204 (3), 203 (4.5,M^+), 186 (1.4), 185 (4), 148 (17), 140 (9), 130 (100), 113 (107. 102 (44), 57 (100)

$C_8H_{13}NO_3S$ (203.19)

Ber. C 47.29 H 6.45 N 6.89 S 15.78

Gef. C 47.40 H 6.27 N 6.95 S 15.61

2-Äthylthiazol-4-carbonsäureäthylester-hydrobromid (6c)

Schmp. 124-125°C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 60 MHz) : δ = 1.32 (t, 6H, O$CH_2\underline{CH_3}$ und 2-$CH_2\underline{CH_3}$), δ = 3.06 (q, 2H, J = 7.4 Hz, 2-$\underline{CH_2}CH_3$), δ = 4.32 (q, 2H, J = 7.1 Hz, O$\underline{CH_2}CH_3$), δ = 6.59 (verbreitertes s, NH), δ = 8.37 (s, 1H, 5-H)

$C_8H_{11}BrNO_2S$ (266.17)

Ber. C 36.10 H 4.55 Br 30.02 N 5.26

Gef. C 35.92 H 4.52 Br 30.19 N 5.22

2-Äthylthiazol-4-carbonsäureäthylester (3c)

Ausbeute : 1.68g (9.03 mmol = 74% bezogen auf 5c)

Schmp. 39.5-40.3°C (Pentan)

IR (KBr) : 1488 cm^{-1} (Thiazol-II-Bande [67])

^{1}H-NMR : δ = 1.39 (t, J = 7 Hz, $OCH_2\underline{CH_3}$) und δ = 1.43 (t, J = 7.5 Hz, 2-$CH_2\underline{CH_3}$) zusammen 6H, δ = 3.03 (q, 2H, J = 7.5 Hz, 2-$\underline{CH_2}CH_3$), δ = 4.31 (q, 2H, J = 7 Hz, $O\underline{CH_2}CH_3$), δ = 7.91 (s, 1H, 5-H)

MS : e/m (%) 185 (34, M^+), 141 (23), 140 (74), 139 (28), 130 (1), 113 (100), 112 (16), 111 (13), 58 (17), 57 (35)

$C_8H_{11}NO_2S$ (185,18)

Ber. C 51.88 H 5.99 N 7.56 S 17.31

Gef. C 52.16 H 6.16 N 7.29 S 17.00

4 Umsetzung von 1a mit Thiobenzamid (2d)

Ansatz : 9.8g (50 mmol) 1a in 80 ml Aceton

6.8g (50 mmol) 2d in 70 ml Aceton

Reaktionstemperatur : 0°C

Reaktionsdauer : nach 30 min erste Kristallabscheidung, noch 3 h bei 0°C belassen

Reaktionsprodukte :

4-Hydroxy-2-phenyl-2-thiazolin-4-carbonsäureäthylester-hydrobromid (5d)

Ausbeute : 13.2g (40 mmol = 80%)

Schmp. 125°C (ab 110°C Beginn von Zersetzung)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) : δ = 1.25 (t, 3H, J = 7 Hz, CH_3), δ_A = 3.54 (d, 1H, J = 12.5 Hz), δ_B = 4.00 (d, 1H, J = 12.5 Hz), δ = 4.22 (q, 2H, J = 7 Hz, CH_2), δ = 7.50-8.00 (m, 5H, aromat. H), δ = 8.62 (s, OH, NH)

$C_{12}H_{14}BrNO_3S$ (332.24)

Ber. C 43.38 H 4.26 Br 24.05 N 4.22 S 9.65

Gef. C 43.57 H 4.14 Br 24.07 N 3.80 S 9.52

4-Hydroxy-2-phenyl-2-thiazolin-4-carbonsäureäthylester (8d)

Ausbeute : 8.42g (33.6 mmol = 84%)

Schmp. 108-109°C (Pentan) (Lit. [18] 106-106.5°C)

^{1}H-NMR : δ = 1.27 (t, 3H, J =7Hz, CH_3), δ_A = 3.42 (d, 1H, J = 12 Hz), δ_B = 3.94 (d, 1H, J = 12 Hz), δ = 4.21 (q, 2H,

J = 7 Hz, CH_2), δ = 4.92 (s, 1H, OH), δ = 7.32-7.40 (m, 3H, aromat. H (o,p)), δ = 7.81-7.91 (m, 2H, aromat. H (m))

5 Umsetzung von 1a mit Thioxamidsäureäthylester [77] (2e)

Ansatz : 2.0g (ca. 10 mmol) 1a in 10 ml Aceton
1.4g (ca. 10 mmol) 2e in 10 ml Aceton

Reaktionstemperatur : 20°C. Es trat Erwärmung bis auf 36°C ein. Auch nach mehreren Tagen war keine Kristallabscheidung zu beobachten. Auf Ätherzusatz schied sich etwas Öl ab, das nach einiger Zeit verharzte.

6 Umsetzung von 1a mit Benzoylglykolsäurethioamid [78] (2f)

Ansatz : 2.0g (ca. 10 mmol) 1a in 10 ml Aceton
2.0g (ca. 10 mmol) 2f in 10 ml Aceton

Reaktionstemperatur : 20°C. Es trat Erwärmung bis auf 45°C ein.

Reaktionsdauer : wenige min

Reaktionsprodukt :

4-Hydroxy-2-benzoyloxymethyl-2-thiazolin-4-carbonsäureäthylester-hydrobromid (5v)

Ausbeute : 2.8g (7 mmol = 70%)

Schmp. 168-169°C (Zers.) (Lit. [1] 170°C (Zers.))

7 Umsetzung von 1a mit Benzoyllactothioamid [78] (2g)

Ansatz : 2.0g (ca. 10 mmol) 1a in 10 ml Aceton
2.1g (10 mmol) 2g in 10 ml Aceton

Reaktionstemperatur : -30°C

Nach 2 Tagen war eine tiefschwarze Lösung mit erhöhter Viskosität entstanden, wobei keine Kristallabscheidung beobachtet werden konnte.

Reaktionstemperatur : 0°C

Nach 1 h trat eine Trübung der Lösung ein, über Nacht färbte sich die Lösung tiefschwarz. Auch nach längerer Reaktionszeit trat keine Kristallabscheidung auf.

Reaktionstemperatur : 20°C

Es trat Erwärmung bis auf 45°C ein. Das Reaktionsgemisch trübte sich sofort. Über Nacht färbte sich die Lösung tiefschwarz und wurde zähflüssig.

7.1.2 Umsetzungen von Chloracetaldehyd (1b) mit Thioamiden (2)

1b wurde in Form seines Semihydrates eingesetzt (Firma SCHUCHARDT, garantierte Reinheit : 85%).

1 Umsetzung von 1b mit Thioactamid (2b)

Ansatz : 9.8g (ca. 100 mmol) 1b in 100 ml Aceton
7.5g (100 mmol) 2b in 100 ml Aceton

Reaktionstemperatur : 20°C

Reaktionszeit : 2 h

Reaktionsprodukte :

4-Hydroxy-2-methyl-2-thiazolin-hydrochlorid (5e)

Ausbeute : 7.2g (47 mmol = 47%)

Schmp. 98-99°C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 60 MHz) : δ = 2.68 (s, 3H, CH_3), δ_A = 3.46 (q, 1H, J_{AB}= 12 Hz, J_{AX}= 3.1 Hz), δ_B = 3.98 (q, 1H, J_{AB}= 12 Hz, J_{BX}= 7.5 Hz), δ_X = 6.13 (q, 1H, J_{AX}= 3.0 Hz, J_{BX}= 7.5 Hz), δ = 8.93 (breites s, OH, NH)

C_4H_8ClNOS (153.64)

Ber. CC 31.27 H 5.26 N 9.12

Gef. C 31.42 H 5.18 N 8.82

4-Hydroxy-2-methyl-2-thiazolin (8e)

Ausbeute : 4.2g (36 mmol = 76%)

Schmp. 71-73°C (Pentan)

IR (CCl_4) : 1628 (C=N)

^{1}H-NMR : δ = 2.24 (s, 3H, CH_3), δ_A = 3.18 (q, 1H, J_{AB}= 11.3 Hz, J_{AX}= 5.0 Hz), δ_B = 3.40 (q, 1H, J_{AB}= 11.3 Hz, J_{BX}= 7.0 Hz) δ = 5.96 (m, 2H, H_X und OH)

MS : e/m (%) 234 (1.1, $2M^+$), 198 (73), 170 (76), 117 (3.8, M^+), 99 (2.6), 84 (7), 76 (25), 71 (30), 47 (25), 45 (54), 42 (100)

C_4H_7NOS (117.18)

Ber. C 41.00 H 6.03 N 11.96 S 27.36

Gef. C 41.23 H 6.17 N 11.70 S 27.34

2 Umsetzung von 1b mit Propionsäurethioamid (2c)

Ansatz : 2.2g (ca. 20 mmol) 1b in 20 ml Aceton
1.8g (20 mmol) 2c in 20 ml Aceton

Reaktionstemperatur : 20°C

Reaktionszeit : 2 Tage

Reaktionprodukt :

2-Äthyl-4-hydroxy-2-thiazolin (8f)

^{1}H-NMR (CCl_4, 60 MHz) : δ = 1.25 (t, 3H, J = 7.5 Hz, CH_3), δ = 2.54 (q, 2H, J = 7.5 Hz), δ_A= 3.10 und δ_B= 3.44 (sept., 2H, J_{AB}= 12.0 Hz, J_{AX}= 5.8 Hz), δ = 6.02 (m, 2H, H_X und OH)

3 Umsetzung von 1b mit Thiobenzamid (2d)

Ansatz : 2.2g (ca. 20 mmol) 1b in 30 ml Aceton
2.8g (20 mmol) 2d in 30 ml Aceton

Reaktionstemperatur : 20°C

Reaktionszeit : nach 5 Tagen Ausbeute 1g, nach 14 Tagen Ausbeute 2g

Reaktionsprodukte :

4-Hydroxy-2-phenyl-2-thiazolin-hydrochlorid (5g)

Ausbeute : 2.0g (9.3 mmol = 46%)

Schmp. 118-118.5°C

IR (KBr) : 1579, 595 cm^{-1} (C=N) (Lit.[19] 1580 cm^{-1} (C=N))

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 100 MHz) : δ_A = 3.46 (q, 1H, J_{AB}= 12.5 Hz, J_{AX}= 3.5 Hz), δ_B= 3.94 (q, 1H, J_{AB}= 12.5 Hz, J_{BX}= 7.0 Hz), δ_X= 6.24 (q, 1H, J_{AX}= 3.5 Hz, J_{BX}= 7.0 Hz), δ = 7.45-8.10 (m, aromat. H und OH, NH)

$C_9H_{10}ClNOS$ (215.71)

Ber. C 50.11 H 4.68 Cl 16.43 S 14.86

Gef. C 50.07 H 4,55 Cl 16.27 S 15.02

4-Hydroxy-2-phenyl-2-thiazolin (8g)

Ausbeute : 0.8g (4.46 mmol = 48%)

Schmp. 101.8-102.4°C (Pentan)

IR (KBr) : 1580, 1596, 1608 cm^{-1} (C=N) (Lit.[19] 1590 cm^{-1})

^{1}H-NMR : δ_A= 3.31 (q, 1H, J_{AB}= 11.8 Hz, J_{AX}= 6.0 Hz), δ_B= 3.51 (q, 1H, J_{AB}= 11.7 Hz, J_{BX}= 7.3 Hz), δ = 5.7 (breites s, OH), $_X$= 6.21 (q, 1H, J_{AX}= 6.0 Hz, J_{BX}= 7.1 Hz), δ = 7.30-7.42 (m, 3H, aromat. H (o,p)), δ= 7.74-7.86 (m, 2H, aromat. H (m))

MS : e/m (%) 179 (10, M^+), 161 (5), 104 (100), 103 (9), 77 (17), 76 (23), 58 (3), 57 (7)

C_9H_9NOS (179.25)

Ber. C 60.35 H 5.07 N 7.82
Gef. C 60.13 H 5.13 N 7.43

4 Umsetzung von 1b mit p-Toluylsäurethioamid [79] (2h)

Ansatz : 2.2g (ca. 20 mmol) 1b in 20 ml Aceton
3.1g (20 mmol) 2h in 20 ml Aceton
Reaktionstemperatur : 20°C
Reaktionsdauer : 2 Tage
Reaktionsprodukte :

4-Hydroxy-2-p-toluyl-2-thiazolin-hydrochlorid (5h)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 60 MHz) : δ = 2.41 (s, 3H, CH_3), δ_A= 3.73 (q, 1H, J_{AB}= 13.2 Hz, J_{AX}= 2.8 Hz), δ_B= 4.24 (q, 1H, J_{AB}= 13.2 Hz, J_{BX}= 7.2 Hz), δ_X= 6.45 (q, 1H, J_{AX}= 2.8 Hz, J_{BX}= 7.2 Hz), δ = 7.30-8.40 (m, aromat. H), δ = 8.96 (s, OH, NH)

4-Hydroxy-2-p-toluyl-2-thiazolin (8h)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 60 MHz) : δ = 2.40 (s, 3H, CH_3), δ_A= 3.24 (q, 1H, J_{AB}= 12.0 Hz, J_{AX}= 5.5 Hz), δ_B= 3.67 (q, 1H, J_{AB}= 12.0 Hz, J_{BX}= 7.0 Hz) δ_X= 6.26 (octett, 1H, J_{AX}= 5.5 Hz, J_{BX}= 7.0 Hz, $J_{X/OH}$= 6.0 Hz), δ = 6.51 (d, 1H, $J_{X/OH}$= 6.0 Hz, OH), δ = 7.40 (d, 2H, J = 8.4 Hz, aromat. H (o)), δ = 7.83 (d, 2H, J = 8.4 Hz, aromat. H (m))

7.1.3 Umsetzungen von Phenacylbromid [80] (1c) mit Thioamiden

1 Umsetzung von 1c mit Thioacetamid (2b)

Ansatz : 75g (375 mmol) 1c in 150 ml Aceton
30g (400 mmol) 2b in 300 ml Aceton
Reaktionstemperatur : 0°C
Reaktionsdauer : über Nacht
Reaktionsprodukte :

2-Methyl-4-phenylthiazol-hydrobromid (6j)

Ausbeute : 79g (308 mmol = 82%)
Schmp. 170-180°C (Subl.)
$C_{10}H_{10}BrNS$ (256.10)
Ber. C 46.86 H 3.94 N 5.47
Gef. C 46.36 H 3.80 N 5.38

2-Methyl-4-phenylthiazol [81] (3j)

Ausbeute : 44g (250 mmol = 81%)

Schmp. 67-69°C (Lit.[81] 68.5°C)

2 Umsetzung von 1c mit Propionsäurethioamid (2c)

Ansatz : 3.0g (15 mmol) 1c in 20 ml Aceton
1.35g (15 mmol) 2c in 15 ml Aceton

Reaktionstemperatur : 0°C

Reaktionsdauer : wenige min

Reaktionsprodukte :

2-Äthyl-4-hydroxy-4-phenyl-2-thiazolin-hydrobromid (5k)

Ausbeute : 1.7g (5.9 mmol = 39%)

Subl. ab 140°C

Das ^{1}H-NMR-Spektrum in DMSO-d_6 zeigte ausschließlich die Peaks des entsprechenden Thiazoliumsalzes

$C_{11}H_{14}BrNOS$ (288.23)

Ber. C 45.83 H 4.91 Br 27.72 N 4.86 S 11.12

Gef. C 46.07 H 5.05 Br 27.97 N 4.52 S 11.09

2-Äthyl-4-hydroxy-4-phenyl-2-thiazolin (8k)

Schmp. 65-70°C (Pentan)

IR (CCl_4) : 1625 cm^{-1} (C=N)

^{1}H-NMR (CCl_4, 60 MHz) : δ = 1.17 (t, 3H, J = 7.5 Hz, CH_3), δ = 2.43 (q, 2H, J = 7.5 Hz, CH_2), δ_A = 3.20 (d, 1H, J = 12 Hz), δ_B = 3.48 (d, 1H, J = 12 Hz), δ = 6.16 (verbreitertes s, 1H,OH), δ = 7.10-7.43 (m, 5H, aromat. H)

$C_{11}H_{13}NOS$ (207.31)

Ber. C 63.73 H 6.23 N 6.76

Gef. C 63.54 H 6.36 N 6.53

7.1.4 Umsetzungen von Bromaceton (1d) mit Thioamiden (2)

1 Umsetzung von 1d mit Thioformamid (2a)

Ansatz : 2.75g (20 mmol) 1d in 15 ml Aceton
2.0g (ca. 20 mmol) 2a (nach GABRIEL [72]) in 20 ml Aceton

Reaktionstemperatur : 2-4°C

Reaktionsdauer : 1 h

Reaktionsprodukte :

4-Methylthiazol-hydrobromid (61)

Ausbeute : 1.2g (6.7 mmol = 34%)

Schmp. 88-89°C

4-Methylthiazol (31)

Ausbeute : 0.5g (5.1 mmol = 76%)

Sdp. 132-134°C (Lit.[82] 132.9°C/770 Torr)

Vergleich der ^{1}H-NMR-Spektren von 31 und von einer authentischen Probe p [83] (CCl_4, 60 MHz)

p δ = 2.49 (s, 3H), δ = 6.96 (s, 1H), δ = 8.78 (s, 1H)

31 δ = 2.48 (s, 3H), δ = 6.94 (s, 1H), δ = 8.74 (s, 1H)

2 Umsetzung von 1d mit Thioacetamid (2b)

Ansatz : 5.8g (42 mmol) 1d in 10 ml Aceton

=.2g (42 mmol) 2b in 25 ml Aceton

Reaktionstemperatur : 0°C

Reaktionsdauer : wenige min

Reaktionsprodukte :

4-Hydroxy-2.4-dimethyl-2-thiazolin-hydrobromid (5m)

Ausbeute : 6.2g (29 mmol = 70%)

Zers. ab 110°C (ab 130°C wieder kristallin, Subl. 150-160°C)

$C_5H_{10}BrNOS$

Ber. C 28.31 H 4.76 Br 37.67 N 6.60 S 15.11

Gef. C 28.39 H 4.74 Br 37.93 N 6.29 S 15.37

4-Hydroxy-2.4-dimethyl-2-thiazolin (8m)

Schmp. 66.5-67.5°C (Pentan) (Lit.[17] 68°C)

Vergleich des ^{1}H-NMR-Spektrums von 8m (in CCl_4) mit einer Literaturangabe [17] (in $CDCl_3$)

Lit. δ = 1.5 (s), δ = 2.21 (s), δ = 3.25 (d, J = 12.2 Hz),

8m δ = 1.51 (s), δ = 2.18 (s), δ = 3.14 (d, J = 12.0 Hz),

Lit. δ = 3.38 (d, J = 12.2 Hz), δ = 6.3 (s)

8m δ = 3.31 (d, J = 12.0 Hz), δ = 6.2 (s)

3 Umsetzung von 1d mit Propionsäurethioamid (2c)

Ansatz : 3.4g (25 mmol) 1d in 10 ml Aceton

2.3g (25 mmol) 2c in 25 ml Aceton

Reaktionstemperatur : 6-8°C

Reaktionsdauer : sofortiger Beginn von Kristallabscheidung, nach 1 h abgesaugt

Reaktionsprodukte :

Reaktionsprodukte :

2-Äthyl-4-hydroxy-4-methyl-2-thiazolin-hydrobromid (5n)

Ausbeute : 3.6g (16 mmol = 64%)

Schmp. 93-95°C, nur wenige Tage stabil

$C_6H_{12}BrNOS$ (226.16)

Ber. C 31.86 H 5.36 Br 35.33 N 6.19 S 14.18

Gef. C 31.76 H 5.22 Br 35.63 N 6.06 S 14.18

2-Äthyl-4-hydroxy-4-methyl-2-thiazolin (8n)

Schmp. 50-60°C (Pentan)

IR (CCl_4) : 1620 cm^{-1} (C=N) (Lit.[20] 1620 cm^{-1} (C=N))

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) : δ = 1.20 (t, 3H, J = 7.5 Hz), δ = 1.58 (s, 3H, 4-CH_3), δ = 2.50 (q, 2H, J = 7.5 Hz, CH_2), δ_A = 3.18 (d, 1H, J_{AB} = 11.5 Hz), δ_B = 3.32 (d, 1H, J_{AB} = 11.5 Hz), δ = 5.8 (breites s, OH)

Lit.[20] ^{1}H.NMR (Aceton-d_6, 100 MHz) : δ = 1.15 (t, J = 6.4 Hz), δ = 1.48 (s), δ = 2.45 (q, J = 6.4 Hz), δ = 3.18 (d, J = 11.6 Hz), δ = 3.26 (d, J = 11.6 Hz), δ = 5.83 (OH)

$C_6H_{11}NOS$ (145.24)

Ber. C 49.61 H 7.65 N 9.65 S 22.07

Gef. C 49.84 H 7.53 N 9.58 S 21.95

4 Umsetzung von 1d mit Thiobenzamid (2d)

Ansatz : 1.4g (10 mmol) 1d in 10 ml Aceton
1.4g (10 mmol) 2d in 25 ml Aceton

Reaktionstemperatur : 3-5°C

Reaktionsdauer : sofortiger Beginn von Kristallabscheidung, nach 1 h abgesaugt

Reaktionsprodukte :

4-Hydroxy-4-methyl-2-phenyl-2-thiazolin-hydrobromid (5o)

Ausbeute : 1.2g (4.4 mmol = 44%)

Schmp. ab 100°C (Zers.)

IR (KBr) : 1570, 1598 cm^{-1} (C=N)

Das ^{1}H-NMR-Spektrum zeigte lediglich die Peaks des entsprechenden Thiazoliumsalzes

$C_{10}H_{12}BrNOS$ (274.20)

Ber. C 43.80 H 4.42 Br 29.14 N 5.11 S 11.69

Gef. C 43.99 H 4.29 Br 29.87 N 4.81 S 11.58

4-Hydroxy-4-methyl-2-phenyl-2-thiazolin (8o)

Ausbeute : aus 0.5g (1.8 mmol) 5o 0.25g (1.3 mmol = 72%) 8o
Schmp. ca. 125°C (Pentan) (Lit.[18] 131-133.2°C)
^{1}H-NMR (CCl_4, 100 MHz) : δ = 1.63 (s, 3H, CH_3), δ_A= 3.27 (d, 1H, J_{AB}= 11.5 Hz), δ_B= 3.43 (d, 1H, J_{AB}= 12.0 Hz), δ= 5.56 (breites s, OH), δ= 7.33-7.46 (m, 3H, aromat. H (o,p)), δ = 7.76-7.84 (m, 2H, aromat. H (m))
MS : e/m (%) 193 (10, M^+), 178 (8), 175 (17), 104 (100), 103 (11), 90 (72), 77 (22), 71 (12)

5 Umsetzung von 1d mit Thioxamidsäureäthylester (2e)

Ansatz : 27.4g (200 mmol) 1d in 200 ml Aceton
26.6g (200 mmol) 2e in 200 ml Aceton
Reaktionstemperatur : 20°C
Reaktionsdauer : über Nacht
Reaktionsprodukte :

4-Methylthiazol-2-carbonsäureäthylester-hydrobromid (6p)

Ausbeute : 25g (99 mmol = 50%)
Schmp. 170-180°C (Zers.)
$C_7H_{10}BrNO_2S$ (252.14)
Ber. C 33.35 H 4.00 Br 31.69 N 5.56 S 12.72
Gef. C 32.98 H 4.04 Br 31.50 N 5.84 S 12.65

4-Methylthiazol-2-carbonsäureäthylester [84] (3p)

Ausbeute : aus 20g (79 mmol) 6p 12.5g (73 mmol = 92%) 3p
Sdp. 125-126°C/12 Torr (Lit.[84] 130-132°C/16 Torr)
^{1}H-NMR : δ = 1.44 (t, 3H, J = 7.2 Hz, $CH_2\underline{CH_3}$), δ = 2.51 (s, 3H, 4-CH_3), δ = 4.38 (q, 2H, J = 7.2 Hz, CH_2), δ = 7.08 (s, 1H, 5-H)

6 Umsetzung von 1d mit Benzoylglykolsäurethioamid (2f)

Ansatz : 1.4g (ca. 10 mmol) 1d in 10 ml Aceton
2.0g (ca. 10 mmol) 2f in 10 ml Aceton
Reaktionstemperatur : 20°C
Reaktionsdauer : Nach einer Woche trat Verharzung der Reaktionslösung ein. Bis dahin war keine Kristallabscheidung zu beobachten.

7 Umsetzung von 1d mit Benzoyllactothioamid (2g)

Ansatz : 1.4g (ca. 10 mmol) 1d in 10 ml Aceton
2.1g (10 mmol) 2g in 10 ml Aceton

Reaktionstemperatur : 20°C

Innerhalb von 24 h wurde das Reaktionsgemisch tiefschwarz und hochviskos, ohne daß bis dahin eine Kristallabscheidung zu beobachten war.

7.1.5 Umsetzungen von Chloraceton (1e) mit Thioamiden (2)

1 Umsetzung von 1e mit Thiobenzamid (2d)

Ansatz : 0.9g (ca. 10 mmol) 1e
1.4g (ca. 10 mmol) 2d in 25 ml Aceton

Reaktionstemperatur : 20°C

Innerhalb von 1 h war weder durch Temperaturanstieg noch durch Kristallabscheidung eine Reaktion erkennbar.

2 Umsetzung von 1e mit Benzoyllactothioamid (2g)

Ansatz : 0.9g (ca. 10 mmol) 1e in 10 ml Aceton
2.1g (10 mmol) 2g in 10 ml Aceton

Reaktionstemperatur : 20°C

innerhalb von 24 h wurde dsa Reaktionsgemisch tiefschwarz. Nach ca. einer Woche war Verharzung eingetreten. Kristallabscheidung wurde nicht beobachtet.

7.1.6 Umsetzungen von Chlorformylessigester [85] (1f) mit Thioamiden (2)

1 Umsetzung von 1f mit Thioacetamid (2b)

Ansatz : 28.8g (200 mmol) 1f in 20 ml Aceton
15.0g (200 mmol) 2b in 30 ml Aceton

Reaktionstemperatur : 20°C

Es trat keine Erwärmung des Reaktionsgemisches ein. Nach 2 Tagen war keine Reaktion erkennbar. Nach 14 Tagen schied sich etwas NH_4Cl ab.

2 Umsetzung von 1f mit Propionsäurethioamid (2c)

Ansatz : 28.8g (200 mmol) 1f in 25 ml Aceton
18.0g (200 mmol) 2c in 25 ml Aceton
Reaktionstemperatur : 20°C
Es trat keine Erwärmung des Reaktionsgemisches ein. Nach 2 Tagen war keine Reaktion erkennbar. Nach 14 Tagen schied sich etwas NH_4Cl ab.

3 Umsetzung von 1f mit Benzoyllactothioamid (2g)
Ansatz : 1.5g (ca. 10 mmol) 1f in 10 ml Aceton
2.1g (10 mmol) 2g in 10 ml Aceton
Reaktionstemperatur : 20°C
Nach 3 h war keine Reaktion erkennbar. Nach 24 h war Verharzung eingetreten.
Reaktionstemperatur : 50°C
Nach 1 h war keine Reaktion erkennbar.

7.1.7 Umsetzungen von Chloroxalessigester [86] (1g) mit Thioamiden (2)

1 Umsetzung von 1g mit Thioacetamid (2b)
Ansatz : 2.2g (10 mmol) 1g
0.75g (10 mmol) 2b in 10 ml Aceton
Reaktionstemperatur : 20°C. Temperaturanstieg auf ca. 50°C. Innerhalb von 2 Tagen keine Kristallabscheidung.

2 Umsetzung von 1g mit Propionsäurethioamid (2c)
Ansatz : 22g (100 mmol) 1g in 100 ml Aceton
9g (100 mmol) 2c in 100 ml Aceton
Reaktionstemperatur : 0°C
Keine Kristallabscheidung innerhalb von 10 Tagen
Reaktionstemperatur : 20°C
Keine Kristallabscheidung innerhalb von 2 Tagen.

3 Umsetzung von 1g mit Thiobenzamid
Ansatz : 2.2g (10 mmol) 1g
1.4g (10 mmol) 2d in 25 ml Aceton
Reaktionstemperatur : 20°C. Kein Temperaturanstieg. Keine Kristallabscheidung innerhalb von 24 h.

7.1.8 Umsetzungen von Chloracetessigester (1h) mit Thioamiden (2)

1 Umsetzung von 1h mit Thioformamid (2a)

Ansatz : 82g (500 mmol) 1h in 250 ml Aceton
60g (ca. 550 mmol) 2a (nach GABRIEL [72]) in 250 ml Aceton

Reaktionstemperatur : -10°C

Reaktionsdauer : 8 h, anschließend 2 Tage bei ca. 4°C (Kühlschrank) belassen

Reaktionsprodukte :

4-Methylthiazol-5-carbonsäureäthylester-hydrochlorid (6q)

Ausbeute : 44.4g (208 mmol = 41.6%)

Schmp. 157°C (Lit.[87] 155°C)

4-Methylthiazol-5-carbonsäureäthylester (3q)

Ausbeute : Aus 18.6g (87 mmol) 6q 12.13g (71 mmol = 82%) 3q

Schmp. 24-25°C (Rohprodukt)
25-25.5°C (Pentan) (Lit.[88] 28°C)

2 Umsetzung von 1h mit Thioacetamid (2b)

Ansatz : 16.5g (100 mmol) 1h
7.5g (100 mmol) 2b in 25 ml Aceton

Reaktionstemperatur : ca. 20°C. Es mußte gekühlt werden, da andernfalls die Temperatur bald auf über 50°C anstieg.

Reaktionszeit : 2 Tage

Reaktionsprodukte :

2.4-Dimethylthiazol-5-carbonsäureäthylester-hydrochlorid (6r)

Ausbeute : 16.4g (74 mmol = 74%)

Schmp. ab 160°C (Zers.)

$C_8H_{12}ClNO_2S$ (221.73)

Ber. C 43.33 H 5.47 N 6.32

Gef. C 43.23 H 5.50 N 6.23

2.4-Dimethylthiazol-5-carbonsäureäthylester (3r)

Ausbeute : 12.7g (68.5 mmol = 92%)

Schmp. 49.5-50.0°C (Lit.[81] 50-51°C)

3 Umsetzung von 1h mit Propionsäurethioamid (2c)

Ansatz : 16.5g (100 mmol) 1h
9.0g (100 mmol) 2c in 25 ml Aceton

Reaktionstemperatur : ca. 20°C. Es mußte gekühlt werden, da die Temperatur andernfalls rasch auf über 50°C anstieg.

Reaktionszeit : 2 Tage

Reaktionsprodukte :

2-Äthyl-4-methylthiazol-5-carbonsäureäthylester-hydrochlorid (6s)

Ausbeute : 10.7g (45 mmol = 45%)

Schmp. ab 190°C (Zers.)

$C_9H_{14}ClNO_2S$ (235.75)

Ber. C 45.85 H 6.00 Cl 15.04 N 5.94 S 13.60

Gef. C 45.59 H 6.05 Cl 15.11 N 5.78 S 13.59

2-Äthyl-4-methylthiazol-5-carbonsäureäthylester (3s)

Ausbeute : 9.0g (39 mmol = 85%)

Sdp. (Kugelrohrdestillation) 60-75°C/0.2 Torr

IR (CCl_4) : 1469 cm^{-1} (Thiazol-II-Bande [67]), 1716 cm^{-1} (C=O)

^{1}H-NMR : δ = 1.34 (t, J = 7 Hz, $OCH_2\underline{CH_3}$) und δ = 1.37 (t, J = 7.5 Hz, $2\text{-}CH_2\underline{CH_3}$) zusammen 6H, δ = 2.63 (s, 3H, $4\text{-}CH_3$), δ = 2.92 (q, 2H, J = 7.5 Hz, $2\text{-}\underline{CH_2}CH_3$), δ = 4.26 (q, 2H, J = 7 Hz, $O\underline{CH_2}CH_3$)

MS : e/m (%) 199 (43, M^+), 171 (35), 170 (41), 154 (42), 144 (8), 126 (28), 72 (100), 71 (43)

$C_9H_{11}NO_2S$

Ber. C 54.25 H 6.57 N 7.03 S 16.09

Gef. C 54.28 H 6.55 N 7.12 S 15.92

4 Umsetzung von 1h mit Thioxamidsäureäthylester (2e)

Ansatz : 1.6g (ca. 10 mmol) 1h in 10 ml Aceton
1.4g (ca. 10 mmol) 2e in 10 ml Aceton

Reaktionstemperatur : 20°C

Es trat keine Erwärmung des Reaktionsgemisches ein. Innerhalb von 10 Tagen war keine Reaktion erkennbar.

5 Umsetzung von 1h mit Benzoylglykolsäurethioamid (2f)

Ansatz : 1.6g (ca. 10 mmol) 1h in 10 ml Aceton
2,0g (ca. 10 mmol) 2f in 10 ml Aceton

Reaktionstemperatur : ca. 20°C
Es trat keine Erwärmung des Reaktionsgemisches ein. Innerhalb von 5 Tagen war keine Reaktion erkennbar.

7.1.9 Umsetzungen von 3-Brombutan-2-on (1j) mit Thioamiden

1 Umsetzung von 1j mit Thioxamidsäureäthylester (2e)
Ansatz : 1.6g (11 mmol) 1j in 10 ml Aceton
1.5g (11 mmol) 2e in 10 ml Aceton
Reaktionstemperatur : 20°C
Es trat keine Erwärmung des Reaktiosgemisches ein. Innerhalb von 10 Tagen war keine Reaktion erkennbar. Nach ca. 3 Wochen schied sich etwas NH_4Br ab.

7.1.10 Umsetzungen von 3-Chlorbutan-2-on (1k) mit Thioamiden (2)

1 Umsetzung von 1k mit Thioacetamid (2b)
Ansatz : 10.6g (100 mmol) 1k
7.5g (100 mmol) 2b in 25 ml Aceton
Reaktionstemperatur : ca. 20°C
Es trat keine Erwärmung des Reaktionsgemisches ein. Nach 2 Tagen war keine Reaktion erkennbar. Nach 10 Tagen konnten 7.2g (56 mmol = 56%) 2.4.5-Trimethylthiazol-hydrochlorid gewonnen werden, woraus sich die Base [5] freisetzen ließ.

2 Umsetzung von 1k mit Propionsäurethioamid (2c)
Ansatz : 10.6g (100 mmol) 1k
9.0g (100 mmol) 2c in 25 ml Aceton
Reaktionstemperatur : 20°C
Es trat keine Erwärmung des Reaktionsgemisches ein. Nach 2 Tagen war keine Reaktion erkennbar.

3 Umsetzung von 1k mit Thioxamidsäureäthylester (2e)
Ansatz : 3.4g (32 mmol) 1k
2.7g (20 mmol) 2e in 20 ml Aceton
Reaktionstemperatur : 20°C
Es trat keine Erwärmung des Reaktionsgemisches ein. Inner-

halb von 10 Tagen war keine Reaktion erkennbar. Nach ca. 10 Wochen hatte sich etwas NH_4Cl abgeschieden.

7.1.11 Umsetzungen von α-Brompropiophenon (11) mit Thioamiden (2)

1 Umsetzung von 11 mit Thioformamid (2a)

Ansatz : 10.7g (50 mmol) 11 in 20 ml Aceton
5.0g (ca. 50 mmol) 2a (nach GABRIEL [72]) in 20 ml Aceton

Reaktionstemperatur : -22°C

Reaktionszeit : 2 Tage

Reaktionsprodukte :

5-Methyl-4-phenylthiazol-hydrobromid [89] (6t)

Ausbeute : 7.8g (30.5 mmol = 61%)

Schmp. 196-198° (Lit.[89] 197°C)

5-Methyl-4-phenylthiazol (3t)

Ausbeute : 3.9g (22.4 mmol = 73%)

Sdp. ca. 275°C/760 Torr (Lit.[90] 146°C/11 Torr)

2 Umsetzung von 11 mit Thioacetamid (2b)

Ansatz : 21.3g (100 mmol) 11 in 50 ml Aceton
7.5g (100 mmol) 2b in 50 ml Aceton

Reaktionstemperatur : 0°C

Reaktionsdauer : 6 h

Reaktionsprodukte :

2.5-Dimethyl-4-hydroxy-4-phenyl-2-thiazolin-hydrobromid (5u)

Ausbeute : 15.7g (54.6 mmol = 54.6%)

Zers. ab 150°C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) : Im Spektrum erscheinen lediglich die Peaks des entsprechenden Thiazoliumsalzes 6u.

$C_{11}H_{14}BrNOS$ (288.23)

Ber. C 45.82 H 4.91 N 4.86 S 11.12

Gef. C 46.32 H 4.77 N 4.40 S 10.82

2.5-Dimethyl-4-hydroxy-4-phenyl-2-thiazolin (8u)

Ausbeute : aus 26.2g (91 mmol) 5u 15.3g (74 mmol = 81%) 8u

Schmp. 133-137°C

H-NMR (100 MHz) : Die Spektren enthielten Peaks von cis- und trans-Form von 8u, je nach Lösungsmittel und Temperatur in unterschiedlichem Verhältnis. In Tabelle 17 sind die Signallagen in verschiedenen Lösungsmitteln aufgeführt (abgesehen von dem Multiplett der Phenylgruppe, das sich in allen Lösungsmitteln im Bereich von δ = 7.0-7.5 ppm fand). In Tabelle 18 ist das Verhältnis der Signalintegrale von cis- zu trans- Form unter verschiedenen Aufnahmebedingungen gegeben.

Tabelle 17 ^{1}H-NMR-Spektren von 8u in verschiedenen Lösungsmitteln (δ in ppm)

Lösungsmittel	Form	5-CH_3	2-CH_3	5-H	OH
DMSO-d_6	cis	0.68 (d,J=7.5Hz)	2.26(s)	3.93(m)	6.50(s)
	trans	1.29 (d,J=6.8Hz)	2.23(s)	3.93(m)	6.32(s)
Aceton-d_6	cis	0.70 (d,J=7.4Hz)	2.21(s)	3.95(m)	5.35(s)
	trans	1.34 (d,J=7.4Hz)	2.17(s)	3.88(m)	5.16(s)
CCl_4	cis	0.67 (d,J=7.4Hz)	2.09(s)	3.78(m)	5.93(s)
	trans	1.33 (d,J=7.4Hz)	2.09(s)	3.71(m)	5.74(s)
CD_3OD	cis	0.75 (d,J=7.4Hz)	2.30(s)	3.96(m)	-
	trans	1.34 (d,J=7.6Hz)	2.26(s)	3.96(m)	-

Tabelle 18 Verhältnis von cis-8u zu trans-8u in Abhängigkeit von Lösungsmittel und Temperatur

Lösungsmittel	DMSO-d_6			Aceton-d_6	CCl_4	CD_3OD
Temperatur (^{o}C)	32	ca. 40	79	ca. 40	ca. 40	ca. 40
Verhältnis cis/trans	4.0	1.7	0.56	0.60	0.58	0.50

MS : e/m (%) 207 (14, M^+), 189 (5), 168 (9), 166 (27), 147 (28), 106 (57), 105 (100), 78 (39), 51 (13), 43 (18), 41 (63)

$C_{11}H_{13}NOS$ (207.31)

Ber. C 63.73 H 6.33 NN 6.76 S 15.46
Gef. C 63.92 H 6.33 N 6.55 S 15.27

2.5-Dimethyl-4-phenylthiazol-hydrobromid [91] (6u)

Ausbeute : aus 10g (35 mmol) 5u 9.4g (35 mmol = 100%) 6u
Schmp. 218-225°C (Zers.) (Lit.[91] 217-218°C)
^{1}H.NMR (DMSO-d_6, 100 MHz) : δ = 2.51 (s, 5-CH_3), δ = 2.75 (s, 3H, 2-CH_3), δ = 5.51 (breites s, NH), δ = 7.38-7.70 (m, 5H, aromat. H)
(CD_3OD, 100 MHz) : δ = 2.73 (s, 3H, 5-CH_3), δ = 2.98 (s,3H, 2-CH_3), δ = 7.59 (s, 5H, aromat. H)
$C_{11}H_{12}BrNS$ (270.21)
Ber. C 48.89 H 4.49 Br 29.57 N 5.18 S 11.86
Gef. C 49.16 H 4.56 Br 30.06 N 4.91 S 12.18

7.2 Umsetzung von methylsubstituierten Thiazolen mit NBS

Allgemeine Arbeitsvorschrift
Reaktionen

Bei den Carbonsäureestern 3q, 3p und 3b wurden jeweils 5.13g (30 mmol), bei den Phenylderivaten 3j, 3t und 3o jeweils 3.5g (20 mmol) in CCl_4 zum Sieden erhitzt und mit einer Mischung aus NBS, BPO (Benzoylperoxid) und ABN (Azobisisobutyronitril) zur Reaktion gebracht.
Variante 1 : Mit 1 Äquivalent NBS (30 mmol = 5.4g bzw. 20mmol = 3.6g) und je 100 mg BPO und ABN wurde bis zum vollständigen Umsatz des NBS unter Rückfluß gekocht. Die Vollständigkeit des Umsatzes war daran erkennbar, daß das in CCl_4 sehr schwer lösliche und spezifisch schwerere NBS vom Boden des Reaktionsgefäßes verschwunden war (das entstandene Succinimid war ebenfalls in CCl_4 sehr schwer löslich, aber spezifisch leichter und schwamm daher auf der Oberfläche des CCl_4).
Variante 2 : Mit 3 Äquivalenten NBS (90 mmol = 16.2g bzw.

60 mmol = 10.8g) und je 300 mg BPO und ABN wurde bis zum Reaktionsabbruch unter Rückfluß gekocht. Vollständiger Umsatz des NBS konnte hier in keinem Fall erzielt werden.
Nach Beendigung der Reaktion wurde auf $0^{o}C$ gekühlt, das Succinimid abfiltriert und das Filtrat NMR-spektroskopisch und dünnschichtchromatographisch untersucht.

Säulenchromatographische Aufarbeitung

Das Reaktionsgemisch wurde am Rotationsverdampfer zu einer sirupösen Masse eingeengt und an Kieselgel der Firma Woelm (0.063-0.2 mm) getrennt.

Ausgangsverbindung	Säulenlänge	Säulendurchmesser	Laufmittel
Ester 3q,p,b	110 cm	4 cm	Benzol/Äthanol
Phenylder. 3j,t,o	60 cm	3 cm	Benzol

7.2.1 Umsetzung von 4-Methylthiazol-5-cabonsäure-äthylester (3q) mit NBS

Reaktionen

a Molverhältnis NBS/Thiazol 1:1

Durchführung siehe Allgemeine Arbeitsvorschrift
Reaktionszeit : ca. 1 h
Reaktionsprodukte (NMR) :
ca. 24% 3q
ca. 73% 4-Brommethylthiazol-5-carbonsäureäthylester (3qb)
ca. 3% 4-Dibrommethylthiazol-5-carbonsäureäthylester (3qc)
kein Hinweis auf Tri- oder Kernbromierung

b Molverhältnis NBS/Thiazol 3:1 (5 h Rückfluß)

Durchführung siehe Allgemeine Arbeitsvorschrift
Reaktionszeit : 5 h
Reaktionsprodukte (NMR) :
kein Hinweis auf 3q
ca. 18% Monobromverbindung 3qb
ca. 82% Dibromverbindung 3qc
kein Hinweis auf Tri- oder Kernbromierung

c Molverhältnis NBS/Thiazol 3:1 (13-22 h Rückfluß)

Durchführung siehe Allgemeine Arbeitsvorschrift
Reaktionszeit : 13 h
Reaktionsprodukte (NMR) :
ca. 17% Monobromverbindung 3qb
ca. 83% Dibromverbindung 3qc
kein Hinweis auf Tri- oder Kernbromierung
Reaktionszeit : 22 h
Reaktionsprodukte (NMR) :
ca. 15% Monobromverbindung 3qb
ca. 85% Dibromverbindung 3qc

Aufarbeitung

A Säulenchromatographie

Die nach b gewonnene Lösung wurde entsprechend der Allgemeinen Arbeitsvorschrift säulenchromatographisch getrennt. Laufmittel : Benzol/Äthanol 100:2.7. Es konnten folgende Rohprodukte isoliert werden :
ca. 1.0g (4 mmol = 13%) Monobromverbindung 3qb
ca. 3.8g (11.5 mmol = 38.5%) Dibromverbindung 3qc

B Fällung

Von dem nach c erhaltenen Reaktionsgemisch wurde das CCl_4 bei ca. 30°C Badtemperatur am Rotationsverdampfer abgezogen. Das hinterbliebene Öl wurde in 20 ml Pentan aufgenommen, mit einem Impfkristall von 3qc versetzt und kräftig durchgeschüttelt. Es wurden ca. 7g (ca. 21 mmol = 70%) einer festen gelben Substanz erhalten. Diese wurde mit zunächst 200 ml Pentan und dann mehrmals mit 100 ml Pentan ausgekocht, bis nur ein tiefgelbes Öl hinterblieb. Aus den Pentanfraktionen wurden insgesamt 4.1g (12.5 mmol = 41.5%) farblose Nadeln von 3qc erhalten (Schmp. 58.5-62.5°C). Durch Einengen der Mutterlaugen konnten weitere 0.3g 3qc gewonnen werden (Schmp. 53-62°C).

C Umsetzung mit Triphenylphosphin

Die nach a erhaltene Lösung wurde am Rotationsverdampfer von CCl_4 befreit, in Benzol aufgenommen und mit einer Lösung von 5.5g (22 mmol) Triphenylphosphin in 50 ml Benzol versetzt. Nach 2 h Reaktionszeit bei Raumtemperatur war das Reaktions-

gemisch zu einem Gel erstarrt. Es wurde abgesaugt und mit 50 ml Benzol nachgewaschen. Es hinterblieben 4.3g eines weißen Pulvers (Schmp. 200-202°C), das sich als analysenreines 4-Triphenylphosphoniomethylthiazol-5-carbonsäureäthylester-bromid (3qg) erwies. Aus dem Filtrat konnten durch mehrstündiges Kochen unter Rückfluß weitere 3.8g 3qg (Schmp. 198-201°C) gewonnen werden. Somit konnten 8.1g (15.8 mmol = 52.7%) der Monobromverbindung 3qb in Form ihres Phosphoniumsalzes 3qg gewonnen werden.

Isolierte Verbindungen

4-Brommethylthiazol-5-carbonsäureäthylester (3qb)

Das nach A erhaltene Rohprodukt (1g Öl) wurde mehrmals mit jeweils 30 ml Pentan ausgekocht, bis nur noch wenig bräunliches Harz hinterblieb. Beim Einengen der vereinigten Pentanfraktionen hinterblieb ein farbloses Öl, das bei -15°C zu einem Kristallbrei erstarrte (Schmp. 25-27°C). Die Analysenprobe wurde einer Kugelrohrdestillation unterworfen. Bei 150°C/1 Torr wurde ein farbloses Öl erhalten.

Ausbeute : 0.8g (3.2 mmol = 11%)

Schmp. 25-27°C

IR (CCl_4) : 1520

^{1}H-NMR : δ = 1.42 (t, 3H, J = 7 Hz, CH_3), δ = 4.37 (q, 2H, J = 7 Hz, CH_2O), δ = 4.91 (s, 2H, CH_2Br), δ = 8.73 (s, 1H, 2-H)

MS : e/m (%) 251 (8, M^+), 249 (7, M^+), 206 (6), 204 (6), 178 (3), 176 (3), 170 (87), 142 (100), 125 (16)

$C_7H_8BrNO_2S$ (250.12)

Ber.	C 33.62	H 3.22	N 5.60	Br 31.95	S 12.82
Gef.	C 33.76	H 3.32	N 5.44	Br 32.16	S 12.62

4-Dibromethylthiazol-5-carbonsäureäthylester (3qc)

Rohprodukte

Nach A. Ausbeute : 3.8g (11.5 mmol = 38.5%)
Schmp. 56-64°C

Nach B. Ausbeute : 4.1g (12.5 mmol = 41.5%)
Schmp. 58.5- 62.5°C

Analysenprobe

Die 3.8g Rohprodukt nach A wurden in 120 ml siedendem Pentan

gelöst und bei -15°C zur Kristallisation gebracht.
Ausbeute : 2.7g (8.3 mmol = 28%)
Schmp. 64.0-64.5°C
IR (CCl_4) : 1480, 1512
^{1}H-NMR : δ = 1.42 (t, 3H, J = 7 Hz, CH_3), δ = 4.39 (q, 2H, J = 7 Hz, CH_2), δ=7.62 (s, 1H, $CHBr_2$), δ = 8.84 (s,1H, 2-H)
MS : e/m (%) 331 (0.25, M^+), 329 (0.5, M^+), 327 (0.25, M^+), 286 (3), 284 (6), 282 (3), 250 (85), 248 (83), 222 (43), 220 (43), 205 (3), 203 (3), 140 (100)
$C_7H_7Br_2NO_2S$ (329.03)
Ber. C 25.55 H 2.15 Br 48.57 N 4.26 S 9.74
Gef. C 25.69 H 2.14 Br 48.50 N 4.10 S 9.80

4-Triphenylphosphoniomethylthiazol-5-carbonsäureäthylester-bromid (3qq)
Ausbeute nach C : 8.1g (15.8 mmol = 52.7%)
Schmp. 200-202°C
^{1}H-NMR : δ = 1.18 (t, 3H, J = 7 Hz, CH_3), δ = 4.14 (q, 2H, J = 7 Hz, CH_2O), δ = 5.68 (d, 2H, J = 15 Hz, CH_2P), δ = 7.70-7.93 (m, 15H, aromat. H), δ = 9.29 (s, 1H, 2-H)
$C_{25}H_{23}BrNO_2PS$ (512.4)
Ber. C 58.59 H 4.53 N 2.73 S 6.24
Gef. C 58.42 H 4.52 N 2.65 S 6.28

7.2.2 Umsetzung von 4-Methylthiazol-2-carbonsäureäthylester (3p) mit NBS

Reaktionen
a Molverhältnis NBS/Thiazol 1:1
Durchführung siehe Allgemeine Arbeitsvorschrift
Reaktionszeit : 2.5 h
b Molverhältnis NBS/Thiazol 3:1
Durchführung siehe Allgemeine Arbeitsvorschrift
Reaktionszeit : 8 h
Reaktionsprodukte (NMR) :
unter 3% 3p
ca. 22% 4-Brommethylthiazol-2-carbonsäureäthylester (3pb)
ca. 50% 4-Dibrommethylthiazol-2-carbonsäureäthylester (3pc)

ca. 28% 4-Tribrommethylthiazol-2-carbonsäureäthylester (3pd)

Aufarbeitung :

Die nach a und b erhaltenen Bromierungsgemische wurden entsprechend der Allgemeinen Arbeitsvorschrift säulenchromatographisch getrennt.

Laufmittel : Benzol/Äthanol 100:3.0

Es konnten folgende Rohprodukte isoliert werden :

Produkt		nach a	nach b
Monobromverbindung	3pb	3.3 g(44%)	nicht isoliert
Dibromverbindung	3pc	1.18g(12%)	2.4g (46%)
Tribromverbindung	3pd	0.12g(1%)	1.3g (20%)

Isolierte Verbindungen

4-Brommethylthiazol-2-carbonsäureäthylester (3pb)

Rohausbeute aus a : 3.3g (13.2 mmol = 44%) eines hellgelben Öls, das im Kühlschrank langsam erstarrte. Aus Pentan wurden farblose Kristalle erhalten.

Analysenprobe : Schmp. 63.5-64.5°C (Pentan)

IR (CCl_4) : 1503

^{1}H-NMR : δ = 1.45 (t, 3H, J = 7 Hz, CH_3), δ = 4.42 (q, 2H, J = 7 Hz, CH_2O), δ = 4.58 (s, 2H, CH_2Br), δ = 7.55 (s, 1H, 5-H)

MS : e/m (%) 251 (3,M^+), 249 (3,M^+), 206 (4), 204 (4), 170 (100), 125 (3), 98 (19)

$C_7H_8BrNO_2S$ (250.12)

Ber.	C 33.62	H 3.22	Br 31.95	N 5.60	S 12.82
Gef.	C 33.87	H 3.21	Br 31.94	N 5.57	S 12.75

4-Dibrommethylthiazol-2-carbonsäureäthylester (3pc)

Aus a wurden 1.18g (3.6 mmol = 12%) Rohprodukt in Form farbloser Kristalle (Schmp. 61-65°C) gewonnen, aus b 2.4g (7.3 mmol = 46.2%) eines Öls, das im Kühlschrank langsam zu einem Kristallbrei erstarrte, aus dem durch Auspressen auf dem Tonteller 2.22g (6.7 mmol = 42.5%) farblose Kristalle (Schmp. 59-64°C erhalten wurden.

Analysenprobe : farblose Nädelchen, Schmp. 67.5- 68.0°C (Pentan)

IR (CCl_4) : 1500

^{1}H-NMR : δ = 1.45 (t, 3H, J = 7 Hz, CH_3), δ = 4.43 (q, 2H, J = 7 Hz, CH_2), δ = 6.80 (s, 1H, $CHBr_2$), δ = 7.89 (s, 1H, 5-H)
MS : e/m (%) 331 (0.7,M^+), 329 (1.4,M^+), 327 (0.7,M^+), 286 (2), 284 (4), 282 (2), 250 (100), 248 (95), 178 (15), 176 (15), 151 (33), 149 (34), 70 (18)
$C_7H_7Br_2NO_2S$ (329.03)
Ber. C 25.55 H 2.15 Br 48.57 N 4.26 S 9.74
Gef. C 25.57 H 2.13 Br 48.28 N 3.95 S 9.69

4-Tribrommethylthiazol-2-carbonsäureäthylester (3pd)

Aus a wurden ca. 120 mg (ca. 0.3 mmol = ca. 1%) hellgelbe Substanz (Schmp. 105-114°C), aus b 1.3g (3.2 mmol = 20%) schwach gelbe Substanz (Schmp. 112-118°C) erhalten.
Analysenprobe : farblose, verfilzte Nädelchen, Schmp. 118.5-119.8°C (Pentan)
IR (CCl_4) : 1496
^{1}H-NMR : δ = 1.49 (t, 3H, J = 7 Hz, CH_3), δ = 4.47 (q, 2H, J = 7 Hz, CH_2), δ = 8.04 (s, 1H, 5-H)
MS : e/m (%) 409 (0.1,M^+), 407 (0.1,M^+), 366 (1), 364 (3), 362 (3), 360 (1), 330 (53), 328 (100), 326 (51), 258 (7), 256 (14), 254 (7), 231 (9), 229 (16), 227 (8), 150 (7), 148 (7)
$C_7H_6Br_3NO_2S$ (407.93)
Ber. C 20.61 H 1.49 Br 58.77 N 3.43 S 7.86
Gef. C 20.55 H 1.36 Br 58.52 N 3.25 S 8.09

4-Triphenylphosphoniomethylthiazol-2-carbonsäureäthylester-bromid (3pg)

1g (4 mmol) Brommethylverbindung 3pb wurden mit 2g Triphenylphosphin in 11 ml Benzol 8 h unter Rühren am Rückfluß gekocht und das Reaktionsgemisch über Nacht im Kühlschrank belassen. Es wurden 1.95g Rohprodukt (farblose Nädelchen) erhalten. Es wurde in 4 h bei ca. 1 Torr und 100°C in der Trockenpistole von hartnäckig anhaftendem Benzol befreit und damit in analysenreines 3pg überführt.
Ausbeute : 1.85g (3.6 mmol = 90%)
Schmp. 187-188°C
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) : δ = 1.29 (t, 3H, J = 7 Hz, CH_3), δ = 4.32 (q, 2H, J = 7 Hz, CH_2O), δ = 5.64 (d, 2H, J = 15 Hz, CH_2P),

δ = 7.73-7.94 (m, 16H, aromat. H, 5-H)

$C_{25}H_{23}BrNO_2PS$ (512.43)

Ber. C 58.59 H 4.53 Br 15.59 N 2.73 S 6.26

Gef. C 58.75 H 4.59 Br 15.68 N 2.50 S 5.95

7.2.3 Umsetzung von 2-Methylthiazol-4-carbonsäureäthylester (3b) mit NBS

Reaktionen

a Molverhältnis NBS/Thiazol 1:1

Durchführung siehe Allgemeine Arbeitsvorschrift

Reaktionszeit : 1.5 h

Reaktionsprodukte (NMR) :

ca. 39% Ausgangsverbindung 3b

ca. 45% 2-Brommethylthiazol-4-carbonsäureäthylester (3bb)

ca. 12% 2-Dibrommethylthiazol-4-carbonsäureäthylester (3bc)

ca. 4% 2-Tribrommethylthiazol-4-carbonsäureäthylester (3bd)

b Molverhältnis NBS/Thiazol 3:1

Durchführung siehe Allgemeine Arbeitsvorschrift

Reaktionszeit : 16 h

Reaktionsprodukte (NMR) :

weniger als 16% Ausgangsverbindung 3b

mehr als 28% Monobromverbindung 3bb

mehr als 44% Dibromverbindung 3bc

ungefähr 12% Tribromverbindung 3bd

Aufarbeitung

Die nach a und b erhaltenen Bromierungsgemische wurden entsprechend der Allgemeinen Arbeitsvorschrift säulenchromatographisch getrennt.

Laufmittel : Benzol/Äthanol 100:2.5

Rohausbeuten :

Monobromverbindung 3bb (nach a) : 1.8g (24%)

Dibromverbindung 3bc (nach b) : 2.3g (23%)

Tribromverbindung 3bd (nach b) : 0.6g (5%)

Isolierte Verbindungen

2-Brommethylthiazol-4-carbonsäureäthylester (3bb)

Aus dem nach a erhaltenen Reaktionsgemisch wurde eine DC-einheitliche Fraktion von ca. 1.8g (7.2 mmol = 24%) eines fast farblosen Öls isoliert. Durch Kugelrohrdestillation bei 150-154°C/0.9 Torr wurde eine schwachviolette Flüssigkeit erhalten, die im Kühlschrank zu farblosen Kristallen erstarrte.

Schmp. 28.5-29.8°C

IR (CCl_4) : 1501

^{1}H-NMR : δ = 1.40 (t, 3H, J = 7 Hz, CH_3), δ = 4.33 (q, 2H, J = 7 Hz, CH_2O), δ = 4.73 (s, 2H, CH_2Br), δ = 8.13 (s, 1H, 5-H)

MS : e/m (%) 251 (5,M^+), 249 (4,M^+), 206 (10), 204 (9), 179 (3), 177 (4), 170 (100), 125 (8)

$C_7H_8BrNO_2S$ (250.12)

Ber. C 33.62 H 3.22 Br 31.95 N 5.60 S 12.82

Gef. C 33.69 H 3.09 Br 31.37 N 5.43 S 12.66

2-Dibrommethylthiazol-4-carbonsäureäthylester (3bc)

Aus dem nach b erhaltenen Reaktionsgemisch wurde eine DC-einheitliche Fraktion von ca. 2.3g (7 mmol = 23%) eines hellgelben Öls erhalten, das auf Zusatz eines Impfkristalls zu einem Kristallbrei erstarrte (der Impfkristall war aus einer DC-einheitlichen Fraktion des nach a erhaltenen Reaktionsgemisches durch Kugelrohrdestillation bei 175-185°C/1 Torr gewonnen worden, Schmp. 42-45°C).

Analysenprobe : farblose Nadeln, Schmp. 43-44°C (Pentan)

IR (KBr) : 1500

^{1}H-NMR : δ = 1.41 (t, 3H, J = 7 Hz CH_3), δ = 4.35 (q, 2H, J = 7 Hz, CH_2), δ = 6.96 (s, 1H, $CHBr_2$), δ = 8.25 (s, 1H, 5-H)

MS : e/m (%) 331 (1,M^+), 329 (1.8,M^+), 327 (0.8,M^+), 286 (4), 284 (8), 282 (4), 250 (100), 248 (100), 205 (5), 203 (5), 169 (3)

$C_7H_7Br_2NO_2S$ (329.03)

Ber. C 25.55 H 2.15 Br 48.57 N 4.26 S 9.74

Gef. C 25.78 H 2.04 Br 48.57 N 4.13 S 10.35

2-Tribrommethylthiazol-4-carbonsäureäthylester (3bd)

Aus dem nach b erhaltenen Reaktionsgemisch wurde eine DC-einheitliche Fraktion von ca. 0.6 (ca. 1.5 mmol = 5%) eines Kristallbreies erhalten. der aus CCl_4 umkristallisiert farblose glitzernde Blättchen ergab (Schmp. 104-105°C).

Analysenprobe : Schmp. 104.8-105.5°C (Pentan)

IR (KBr) : 1490

^{1}H-NMR : δ = 1.43 (t, 3H, J = 7 Hz, CH_3), δ = 4.38 (q, 2H, J = 7 Hz, CH_2), δ = 8.24 (s, 1H, 5-H)

MS : e/m (%) 411 (0.1,M^+), 409 (0.25,M^+), 407 (0.25,M^+), 405 (0.1,M^+), 366 (1.3), 364 (4), 362 (4), 360 (1.3), 330 (49), 328 (100), 326 (52), 259 (6), 257 (12), 255 (6)

$C_7H_6Br_3NO_2S$ (407.93)

Ber. C 20.61 H 1.49 N 3.43 S 7.86

Gef. C 20.91 H 1.54 N 3.44 S 7.71

7.2.4 Umsetzung von 2-Methyl-4-phenylthiazol (3j) mit NBS bzw. Brom

Reaktionen

a Umsetzung mit 1 Äquivalent NBS (mit Katalysator)

Durchführung siehe Allgemeine Arbeitsvorschrift

Reaktionszeit : 3 h

Reaktionsprodukte (NMR) :

ca. 20% Ausgangsverbindung 3j

ca. 68% 2-Brommethyl-4-phenylthiazol (3jb)

ca. 12% 2-Dibrommethyl-4-phenylthiazol (3jc)

b Umsetzung mit 1 Äquivalent NBS (ohne Katalysator)

Durchführung wie a, jedoch ohne Katalysator

Reaktionszeit : 10 h

Reaktionsprodukte (NMR, DC) :

ca. 32% 2-Methyl-4-phenylthiazol (3j)

ca. 53% 2-Brommethyl-4-phenylthiazol (3jb)

ca. 4% 2-Dibrommethyl-4-phenylthiazol (3jc)

ca. 11% 5-Brom-2-methyl-4-phenylthiazol (3je)

Kein Nachweis von 5-Brom-2-brommethyl-4-phenylthiazol (3jf)

c Umsetzung mit 3 Äquivalenten NBS

Durchführung siehe Allgemeine Arbeitsvorschrift
Reaktionszeit : 6 h
Reaktionsprodukte (DC) :
2-Methyl-4-phenylthiazol (3j) : nicht nachweisbar
2-Brommethyl-4-phenylthiazol (3jb) : Hauptprodukt
2-Dibrommethyl-4-phenylthiazol (3jc) : Hauptprodukt
5-Brom-2-methyl-4-phenylthiazol (3je) : Nebenprodukt
5-Brom-2-brommethyl-4-phenylthiazol (3jf) : Nebenprodukt

d Umsetzung mit Br_2

Zu einem Gemisch aus 3.5g (20 mmol) 2-Methyl-4-phenylthiazol (3j), 50 ml CCl_4, 1.7g (20 mmol) $NaHCO_3$ und ca. 1 ml H_2O wurden bei Raumtemperatur unter starkem Rühren 1.3 ml (3.2g = 20 mmol) Br_2 schnell zugetropft (CO_2-Entwicklung). Die Reaktion war sofort beendet. Es wurde filtriert und mit DC untersucht :
Hauptprodukt : 5-Brom-2-methyl-4-phenylthiazol (3je)
Nebenprodukte : 5-Brom-2-brommethyl-4-phenylthiazol (3jf)
2-Brommethyl-4-phenylthiazol (3jb)

Aufarbeitung

A Säulenchromatographie

Die nach a, b und d gewonnenen Lösungen wurden entsprechend der Allgemeinen Arbeitsvorschrift säulenchromatographisch getrennt. Es konnten folgende Rohprodukte isoliert werden :

	nach a	nach b	nach d
3jb	2.1g (41%)	1.4g (28%)	nicht isoliert
3jc	0.6g (9%)	0.2g (3%)	-
3je	-	nicht isoliert	4.2 g (85 %)
3jf	-	-	0.15g (2.3%)

B Umsetzung mit Triphenylphosphin

Ein nach a gewonnenes Reaktionsgemisch wurde am Rotationsverdampfer von CCl_4 befreit, in Benzol aufgenommen und mit einer Lösung von 5.4g (20 mmol) Triphenylphosphin in Benzol versetzt (Raumtemperatur). Der sich rasch bildende Niederschlag wurde abgesaugt und aus DMF umkristallisiert. Es

wurde dabei nur bis kurz unter den Siedepunkt erhitzt, da sich andernfalls die Lösung schwarzbraun verfärbte und ein unreines Produkt erhalten wurde.

Isolierte Verbindungen

2-Brommethyl-4-phenylthiazol (3jb)

Blaßgelbe, haut- und augenreizende Kristalle

Ausbeute : nach a 2.1g (8.2 mmol = 41%)
nach b 1.4g (5.5 mmol = 28%)

Schmp. 45.5-46.0°C (Äthanol) (Lit.[55] 45-46°C (Petroläther))

IR (KBr) : 1492

^{1}H-NMR : δ =4.71 (s, 2H, CH_2), δ = 7.22-7.46 (m, aromat. H (o,p)) und δ = 7.40 (s, 5-H) zusammen 4H, δ = 7.77-7.87 (m, 2H, aromat. H (m))

MS : e/m (%) 255 (15,M^+), 253 (15,M^+), 174 (100), 134 (71)

2-Dibrommethyl-4-phenylthiazol (3jc)

Farblose Nadeln

Ausbeute : nach a ca. 0.6g (1.8 mmol = 9%) Schmp. 57-67°C
nach b ca. 0.2g (0.6 mmol = 3%) Schmp. 68-69°C

Analysenprobe : Schmp. 68.5-69.2°C (Pentan)

IR (KBr) : 1484

^{1}H-NMR : δ = 6.89 (s, 1H, $CHBr_2$), δ = 7.22-7.42 (m, 3H, aromat. H (o,p)), δ = 7.51 (s, 1H, 5-H), δ = 7.76-7.86 (m, 2H, aromat. H (m))

MS e/m (%) 335 (8,M^+), 333 (17,M^+), 331 (8,M^+), 254 (100), 252 (92), 174 (26), 173 (13), 134 (73)

$C_{10}H_7Br_2NS$ (333.07)

Ber. C 36.06 H 2.12 N 4.21 S 9.63

Gef. C 35.79 H 2.10 N 3.96 S 9.64

5-Brom-2-methyl-4-phenylthiazol (3je)

Farblose Blättchen

Ausbeute : nach c 4.2g (16.9 mmol = 84.5%) Schmp. 37.9-38.5°C

Analysenprobe : Schmp. 38.0-38.6°C (Pentan)

^{1}H-NMR : δ = 2.65 (s, 3H, CH_3), δ = 7.27-7.44 (m, 2H, aromat. H (o,p)), δ = 7.85-7.95 (m, 2H, aromat. H (m))

MS : e/m (%) 255 (30,M^+), 253 (30,M^+), 214 (3), 212 (3), 174 (25), 133 (100)

$C_{10}H_8BrNS$ (254.15)
Ber. C 47.26 H 3.17 Br 31.44 N 5.51
Gef. C 47.39 H 3.11 Br 31.65 N 5.26

5-Brom-2-brommethyl-4-phenylthiazol (3jf)
Hellgelbes Öl, DC-einheitlich (R_f-Wert in Benzol 0.65-0.70)
Ausbeute : nach c 0.15g (0.046 mmol = 2.3%)
^{1}H-NMR (CCl_4, 60 MHz) : δ = 4.67 (s, 2H, CH_2), δ = 7.37-7.63 (m, 3H, aromat. H (o,p)), δ = 7.92-8.19 (m, 2H, aromat. H (m))

(4-Phenylthiazolyl-2-)methyl-triphenylphosphonium-bromid (3jg)
Ausbeute : nach B 5.4g (10.5 mmol = 52%) Schmp. 262-265°C
Analysenprobe : Schmp. 262-265°C (DMF)
IR (KBr) : 1488
^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 60 MHz) : δ = 6.07 (d, 2H, J = 15.5 Hz, CH_2), δ = 7.65-8.21 (m, 21H, aromat. H)
$C_{28}H_{23}BrNPS$ (516.46)
Ber. C 65.11 H 4.50 N 2.71 S 6.21
Gef. C 65.08 H 4.51 N 2.79 S 6.22

7.2.5 Umsetzung von 5-Methyl-4-phenylthiazol (3t) mit NBS

Reaktionen

a Molverhältnis NBS/Thiazol 1:1

Es wurde entsprechend der Allgemeinen Arbeitsvorschrift gearbeitet. Es setzte eine exotherme Reaktion ein, die das Reaktionsgemisch ohne äußere Wärmezufuhr am Sieden erhielt, bis die Reaktion nach wenigen min beendet war. Es wurde noch heiß vom Succinimid abfiltriert.

Aufarbeitung

A Fällung

Schon beim Abkühlen der Reaktionslösung auf 0°C fielen ca. 1.2g Niederschlag aus. Nach Filtration wurde am Rotationsverdampfer eingeengt. Es konnten so weitere 1.7g Substanz erhalten werden.

Isolierte Verbindungen

5-Brommethyl-4-phenylthiazol (3tb)

Ausbeute : 2.9g (11.4 mmol = 57%) Schmp. 82-85°C

Analysenprobe : Schmp. 84.5-85.2°C (CCl_4)

IR (KBr) : 1485, 1527

^{1}H-NMR (Aceton-d_6) : δ = 5.02 (s, 2H, CH_2), δ = 7.42-7.61 (m, 3H, aromat. H (o,p)), δ = 7.73-7.85 (m, 2H, aromat. H (m)), δ = 9.05 (s, 1H, 2-H)

MS : e/m (%) 255 (6,M^+), 253 (6,M^+), 174 (100), 147 (68), 115 (4), 103 (16)

$C_{10}H_8BrNS$ (254.15)

Ber. C 47.26 H 3.17 Br 31.44 N 5.51 S 12.62

Gef. C 46.97 H 3.07 Br 31.15 N 5.30 S 12.55

(4-Phenylthiazolyl-5-)methyl-triphenylphosphonium-bromid (3tg)

Eine Lösung von 1.7g (6.7 mmol) rohes 5-Brommethyl-4-phenylthiazol (3tb) in 30 ml Benzol wurde bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 2.6g (10 mmol) Triphenylphosphin in 30 ml Benzol verstzt. Nach 15 min wurde das Reaktionsgemisch durch Filtration von inzwischen ausgefallenen hellbraunen Klümpchen befreit und 4.5 h am Rückfluß gekocht. Es entstand ein leicht rötlicher Niederschlag.

Rohausbeute : 3.7g (7.15 mmol = 107%) Schmp. 258-260°C (Zers.)

Analysenprobe : Schmp. 263°C (Zers.) (DMF)

IR (KBr) : 1485

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) : δ = 5.63 (d, 2H, J = 14 Hz, CH_2), δ = 7.20 -8.05 (m, 20 H, aromat. H), δ = 9.11 (s, 1H, 2-H)

$C_{28}H_{23}BrNPS$ (516.46)

Ber. C 65.11 H 4.50 N 2.71 S 6.21

Gef. C 64.91 H 4.54 N 2.49 S 6.17

7.2.6 Umsetzung von 4-Methyl-2-phenylthiazol (3o) mit NBS

Reaktionen

a Molverhältnis NBS/Thiazol 1:1

Durchführung siehe Allgemeine Arbeitsvorschrift

Reaktionszeit : 35 min

Aufarbeitung

A Säulenchromatographie nach der Allgemeinen Arbeitsvorschrift

Es wurden 2 Fraktionen erhalten.
Fraktion 1 : 0.80g (2.4 mmol = 12%) feste gelbe Substanz.
Eine NMR-spektroskopische Untersuchung zeigte folgende Zusammensetzung :
ca. 80% 5-Brom-4-brommethyl-2-phenylthiazol (3of)
ca. 20% 4-Dibrommethyl-2-phenylthiazol (3oc)
Fraktion 2 : 2.4g (9.4 mmol = 47%) feste gelbe Substanz.
Eine NMR-spektroskopisch Untersuchung zeigte folgende Zusammensetzung :
ca. 65% 4-Brommethyl-2-phenylthiazol (3ob)
ca. 35% 5-Brom-4-methyl-2-phenylthiazol (3oe)
Die Fraktion 2 wurde einer erneuten säulenchromatographischen Trennung unterworfen, diesmal jedoch mit dem Laufmittelgemisch Cyclohexan/Essigester 100:3. Es konnten folgende Rohausbeuten erhalten werden :
0.68g (2.6 mmol = 13%) 3oe
1.4g (5.5 mmol = 28%) 3ob

B Säulenchromatographie unter Abwandlung der Allgemeinen Arbeitsvorschrift

Es wurde wie unter A gearbeitet, jedoch mit dem Laufmittelgemisch CCl_4/Essigester 100:3. Es wurden 5 Fraktionen erhalten, von denen 2 reine Substanzen enthielten :
1. Fraktion 0.6g 3of
2. Fraktion 0.2g 3ob
Aus Teilen der 3. und 5. Fraktion konnten weitere 0.58g 3ob gewonnen werden.

Isolierte Verbindungen

4-Brommethyl-2-phenylthiazol (3ob)
Glänzende farblose Blättchen (Pentan)
Rohausbeute : nach A 1.4g (5.5 mmol = 28%) Schmp. 74.5-76.2°C
nach B 0.78g (3.1 mmol = 15.6%) Schmp. 69-77°C
Analysenprobe : Schmp. 76.2-77.1°C (Pentan)
IR (CCl_4) : 1502

^{1}H-NMR : δ = 4.54 (s, 2H, CH_2), δ = 7.18 (s, 1H, 5-H), δ = 7.32-7.40 (m, 3H, aromat. H (o,p)), δ = 7.83-7.96 (m, 2H, aromat. H (o))

MS : e/m (%) 255 (8,M^+), 253 (8,M^+), 174 (100), 104 (25), 103 (5), 71 (57)

$C_{10}H_8BrNS$ (254.15)

Ber. C 47.26 H 3.17 Br 31.44 N 5.51 S 12.62

Gef. C 47.54 H 3.20 Br 31.69 N 5.33 S 12.53

5-Brom-4-methyl-2-phenylthiazol [56] (3oe)

Farblose Nadeln

Ausbeute : nach A 0.68g (2.6 mmol = 13%) Schmp. 59.8-60.8°C

Umkristallisiert bis zur Schmp.-Konstanz : Schmp. 59.8-60.8°C (Pentan) (Lit.[56] 58-60°C)

IR (CCl_4) : 1484, 1502

^{1}H-NMR : δ = 2.42 (s, 3H, CH_3), δ = 7.29-7.38 (m, 3H, aromat. H (o,p)), δ = 7.74-7.84 (m, 2H, aromat. H (m))

MS : e/m (%) 255 (88,M^+), 253 (86,M^+), 174 (100), 152 (5), 151 (1), 150 (5), 149 (1), 104 (9), 103 (10), 71 (32), 70 (7)

5-Brom-4-brommethyl-2-phenylthiazol [56] (3of)

Ausbeute : nach B 0.6g (1.8 mmol = 9%) Schmp. 87-91°C

Umkristallisiert bis zur Schmp.-Konstanz : Schmp. 91.5-92.5°C (Pentan) (Lit.[56] 88-91°C)

IR (CCl_4) : 1503

^{1}H-NMR : δ = 4.52 (s, 2H, CH_2), δ = 7.34-7.40 (m, 3H, aromat. H (o,p)), δ = 7.78-7.88 (m, 2H, aromat. H (m))

MS : e/m (%) 335 (9,M^+), 333 (17,M^+), 331 (9,M^+), 254 (100), 252 (97), 173 (12), 151 (50), 149 (49), 104 (20), 103 (8), 70 (83), 69 (27)

(2-Phenylthiazolyl-4-)methy-triphenylphosphonium-bromid (3og)

Eine Lösung von 510 mg (2 mmol) 4-Brommethyl-2-phenylthiazol (3ob) und 520 mg (2 mmol) Triphenylphosphin wurden in 20 ml Benzol 6 h am Rückfluß gekocht. Es wurden 640 mg eines schneeweißen, sich leicht elektrostatisch aufladenden Pulvers erhalten.

Ausbeute : 640 mg (1.24 mmol = 62%) Schmp. 270-272°C

IR (KBr) : 1488, 1499

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) : δ = 5.58 (d, 2H, J = 15 Hz, CH_2), δ = 7.44

-7.97 (m, 21H, aromat. H)

$C_{28}H_{23}BrNPS$ (516.46)

Ber.	C	65.11	H	4.50	Br	15.47	N	2.71	S 6.21
Gef.	C	64.97	H	4.62	Br	15.74	N	2.41	S 6.14

7.2.7 Umsetzung von 4-Methylthiazol (31) mit NBS

2g (ca. 20 mmol) 4-Methylthiazol (31) wurden in 50 ml CCl_4 zum Sieden erhitzt und mit einem Gemisch aus 1.8g (10 mmol) NBS und je 100 mg ABN und BPO versetzt. Nach ca. 0.5 h lag ein dunkelbraunes Reaktionsgemisch vor. Entstandenes Succinimid schied sich nicht an der Oberfläche ab, sondern schwebte in Form von braunen Flocken in der Lösung und setzte sich bei Unterbrechung des Siedens ab. Da nach 0.5 h Reaktionsdauer kein NBS mehr erkennbar am Gefäßboden lag, wurde die Reaktion abgebrochen, das Reaktionsgemisch auf 0°C gekühlt und filtriert. Im Filter hinterblieb ein dunkelbrauner Niederschlag, das Filtrat war dunkelgelb. Eine NMR-spektroskopische Untersuchung zeigte Seitenketten- und Kernbromierung, wobei die 5-Stellung bei weitem stärker bromiert war als die 2-Stellung. Das Dünnschichtchromatogramm (Laufmittel Benzol) zeigte 3 Hauptfraktionen, von denen die mit dem kleinsten R_f-Wert die Ausgangsverbindung 31 bildete. Beim Einengen am Rotationsverdampfer bei einer Badtemperatur von 20-30°C hinterblieb ein dunkelbraunes Öl, das nur noch teilweise in Benzol löslich war. Der lösliche Anteil zeigte dasselbe DC wie das Reaktionsfiltrat. Säulenchromatographische Trennung an Silicagel (0.15-0.30 mm) in einer Säule mit der Länge 110 cm und dem Durchmesser 4 cm (Laufmittel Benzol) ergab die folgenden Hauptfraktionen.

Fraktion 1 : Gemisch aus Bromierungsprodukten. Das NMR-Spektrum legte folgende Zusammensetzung nahe.

Ca. 20% reine Seitenkettenbromierung (4-Brommethyl-(31b) und/oder 4-Dibrommethylthiazol (31c))

ca. 50% 5-Bromierungsprodukte (5-Brom-4-brommethylthiazol (3jg))

ca. 30% 2-Bromierungsprodukte (2-Brom-4-methylthiazol (31c), evtl. etwas 2-Brom-4-brommethylthiazol (31f))

Fraktion 2 : ca. 130 mg eines Öls, dessen NMR-Spektrum an-

zeigte, daß es sich um 5-Brom-4-methylthiazol (31d) handelte.

Isolierte Verbindungen

5-Brom-4-methylthiazol [48] (31d)

Fraktion 2 zeigte folgendes NMR-Sektrum, das für die Struktur 31d beweisend war :

^{1}H-NMR (CCl_4) : δ = 2.40 (s,3H, CH_3), δ = 8.58 (s, 1H, 2-H)

5-Brom-4-brommethylthiazol (31g)

Aus Fraktion 1 konnten durch Kugelrohrdestillation farblose Kristalle vom Schmp. 52-56°C gewonnen werden, die durch folgende Charakteristika als 31g identifiziert werden konnten.

^{1}H-NMR : δ = 4.58 (s, 2H, CH_2), δ = 8.72 (s, 1H, 2-H)

MS : e/m (%) 259 (12,M^+), 257 (22,M^+), 255 (12,M^+), 178 (100), 176 (98), 151 (31), 149 (32), 79 (45), 78 (42)

$C_4H_3Br_2NS$

Ber. C 18.70 H 1.18 Br 62.20 N 5.45

Gef. C 18.73 H 1.17 Br 63.40 N 5.18

7.2.8 Umsetzung von 2.4-Dimethylthiazol (3m) mit NBS

2.26g (20 mmol) 3m wurden in 40 ml CCl_4 zum Sieden erhitzt und mit einem Gemisch aus 3.6g (20 mmol) NBS und je 100 mg Azobisisobutyronitril und Benzoylperoxid versetzt. Nach ca. 0.5 h war die Reaktion beendet. Es wurde auf 0°C gekühlt, filtriert und das Filtrat NMR-spektroskopisch untersucht. Dabei zeigte sich ungefähr folgende Zusammensetzung:

90% Kernbromierungsprodukt

10% Seitenkettenbromierungsprodukte (3 verschiedene Produkte)

NMR-Daten siehe Abschnitt 3.2.3.

7.3 Umsetzung von äthylsubstituierten Thiazolen mit NBS

7.3.1 Umsetzung von 2- Äthylthiazol-4-carbonsäureäthylester (3c) mit NBS

Zu einer siedenden Lösung von 18.5g (0.1 mol) 2-Äthylthiazol-4-carbonsäureäthylester (3c) in 150 ml CCl_4 wurde eine Mi-

schung aus 19.5g (0.11 mol) NBS und je 0.5g ABN und BPO gegeben. Nach ca. 1 h war die Reaktion beendet. Es wurde auf 0°C gekühlt und filtriert. Das NMR-Spektrum des Filtrates zeigte ungefähr folgende Produktzusammensetzung :
10% 2-Äthylthiazol-4-carbonsäureäthylester (3c)
80% 2-(1'-Bromäthyl)-thiazol-4-carbonsäureäthylester (3ca)
10% 2-(1',1'-Dibromäthyl)-thiazol-4-carbonsäureäthylester (3cb)

Isolierte Verbindung

2-(1'-Bromäthyl)-thiazol-4-carbonsäureäthylester (3ca)
Nach dem Abziehen des Lösungsmittels schieden sich bei -15°C blaßgelbe Kristalle ab. Sie wurden auf dem Tonteller abgepresst und aus Isopentan umkristallisiert.
Ausbeute (analysenrein) : 2.3g (8.7 mmol = 8.7%)
Schmp. 24.3-25.8°C (Isopentan)
IR (CCl_4) : 1478
^{1}H-NMR : δ = 1.42 (t, 3H, J = 7 Hz, $CH_2\underline{CH_3}$), δ = 2.18 (d, 3H, J = 7 Hz, $CHBr\underline{CH_3}$), δ = 4.34 (q, 2H, J = 7 Hz, CH_2), δ = 5.38 (q, 1H, J = 7 Hz, CHBr), δ = 8.11 (s, 1H, 5-H)
MS : e/m (%) 265 (0.6,M^+), 263 (0.6,M^+), 220 (4), 218 (4), 184 (72), 138 (100), 111 (12), 110 (11)
$C_8H_{10}BrNO_2S$ (264.15)
Ber. C 36.38 H 3.82 Br 30.25 N 5.30 S 12.14
Gef. C 36.12 H 3.75 Br 30.53 N 5.24 S 12.35

7.3.2 Umsetzung von 2-Äthylthiazol-4.5-dicarbonsäurediäthylester (17) mit NBS

Reaktionen

a Molverhältnis NBS/Thiazol 1:1

Zu einer siedenden Lösung von 4g (15.5 mmol) 2-Äthylthiazol-4.5-dicarbonsäurediäthlester [92] (17) in 50 ml CCl_4 wurde eine Mischung aus 2.8g (15.5 mmol) NBS und je 150 mg ABN und BPO gegeben. Nach ca. 7 h Kochen unter Rückfluß war die Reaktion beendet. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0°C gekühlt, das entstandene Succinimid abfiltriert und das Filtrat mit DC und NMR untersucht. Aufgrund des NMR-Spektrums ergab sich

folgende Zusammensetzung :
16% Ausgangsverbindung 17
76% 2-(1'-Bromäthyl)-thiazol-4.5-dicarbonsäurediäthylester (17a)
8% 2-(1'.1'-Dibromäthyl)-thiazol-4.5-dicarbonsäurediäthylester (17b)

b Molverhältnis NBS/Thiazol 2.3:1

Zu einer siedenden Lösung von 3.15g (12.3 mmol) Thiazol 17 in 50 ml CCl_4 wurde eine Mischung aus 5g (28.2 mmol) NBS mit je 150 mg ABN und BPO gegeben. Nach 19 h Kochen unter Rückfluß wurde die Reaktion abgebrochen, ohne daß alles NBS verbraucht war. Mit DC ließ sich keine Ausgangsverbindung 17 mehr nachweisen. Eine NMR-spektroskopische Untersuchung ergab ungefähr folgende Zusammensetzung :
keine Ausgangsverbindung 17
57% Monobromverbindung 17a
43% Dibromverbindung 17b

Aufarbeitung

A Säulenchromatographie

Die nach a und b gewonnenen Bromierungsgemische wurden am Rotationsverdampfer von CCl_4 befreit und in einer Säule (Länge 150 cm, Durchmesser 3 cm) an Kieselgel der Firma Woelm (0.063-0.2 mm) mit dem Laufmittelgemisch Benzol/Äthanol 100:2.7 getrennt. Es wurden dabei folgende Rohprodukte isoliert :

	nach a	nach b
Monobromverbindung 17a	2.45g (47%)	nicht isoliert
Dibromverbindung 17b	nicht isoliert	1.4g (28%)

Isolierte Verbindungen

2-(1'-Bromäthyl)-thiazol-4.5-dicarbonsäurediäthylester (17a)
Ausbeute : nach a 2.45g (7.3 mmol = 47%) gelbes Öl
Gewinnung von analysenreiner Substanz durch Kugelrohrdestillation bei 140-160°C/1 Torr
IR (CCl_4) : 1521
^{1}H-NMR : δ = 1.37 (t, J = 7 Hz) und δ = 1.40 (t, J = 7 Hz)

zusammen 6H ($CH_2\underline{CH_3}$), δ = 2.15 (d, 2H, J = 7 Hz, $CHBr\underline{CH_3}$), δ = 4.32 (q, J = 7 Hz) und δ = 4.36 (q, J = 7 Hz) zusammen 4H ($\underline{CH_2}CH_3$), δ = 5.29 (q, 1H, J = 7 Hz, CH)
MS : e/m (%) 337 (0.9,M^+), 335 (0.6,M^+), 292 (5), 290 (5), 264 (5), 262 (5), 256 (100), 212 (4), 211 (5), 210 (25), 184 (12), 183 (17), 182 (96), 156 (4), 155 (6), 154 (14)
$C_{11}H_{14}BrNO_4S$ (336.23)
Ber. C 39.29 H 4.21 Br 23.77 N 4.17 S 9.54
Gef. C 39.52 H 4.12 Br 23.82 N 4.27 S 9.58

2-(1'.1'-Dibromäthyl)-thiazol-4.5-dicarbonsäurediäthylester (17b)
Ausbeute : nach b 1.4g (3.4 mmol = 28%) gelbes Öl
Gewinnung von analysenreiner Substanz durch Kugelrohrdestillation bei 160-170°C/0.1 Torr (hellgelbes Öl)
IR (CCl_4) : 1521
^{1}H-NMR : δ = 1.37 (t, J = 7 Hz) und δ = 1.39 (t, J = 7 Hz) zusammen 6H ($CH_2\underline{CH_3}$), δ = 2.99 (s, 3H, CBr_2CH_3), δ = 4.34 (q, J = 7 Hz) und δ = 4.36 (q, J = 7 Hz) zusammen 4H ($\underline{CH_2}CH_3$)
MS : e/m (%) 417 (1.5,M^+), 415 (3,M^+), 413 (2,M^+), 371 (6), 369 (12), 367 (6), 336 (92), 334 (87), 289 (70), 287 (67), 261 (100), 259 (94), 255 (15), 183 (15)
$C_{11}H_{13}Br_2NO_4S$ (415.13)
Ber. C 31.82 H 3.16 Br 38.50 N 3.37
Gef. C 31.77 H 3.08 Br 38.76 N 3.36

7.3.3 Umsetzung von 2-Äthyl-4-methylthiazol-5-carbonsäureäthylester (3s) mit NBS

Reaktionen

a Molverhältnis NBS/Thiazol 1:1

Zu einer siedenden Lösung von 4.2g (21 mmol) 3s in 50 ml CCl_4 wurde eine Mischung aus 3.8g (21 mmol) NBS mit je 50 mg ABN und BPO gegeben. Nach 0.5 h Kochen unter Rückfluß war die Reaktion beendet. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0°C gekühlt, das entstandene Succinimd abfiltriert und das Filtrat NMR-spektroskopisch untersucht. Dabei ergab sich ungefähr folgende Zusammensetzung :

15% Ausgangsverbindung 3s
70% 2-(1'-Bromäthyl)-4-methylthiazol-5-carbonsäureäthyl-
ester (3sa)
3% 2-Äthyl-4-brommethylthiazol-5-carbonsäureäthylester (3sb)
7% 2-(1'-Bromäthyl)-4-brommethylthiazol-5-carbonsäure-
äthylester (3sc)
7% 2-(1'.1'-Dibromäthyl)-4-methylthiazol-5-carbonsäure-
äthylester (3sd)

Aufarbeitung
A Säulenchromatographie

Das Reaktionsgemisch wurde bei 40°C Badtemperatur am Rotationsverdampfer zu 5.7g hellgelbem Öl eingeengt und in einer Säule (Länge 150 cm, Durchmesser 3cm)an Silicagel der Firma Woelm (0.063-0.2 mm) mit dem Laufmittel Benzol/Äthanol 100:2.5 getrennt. Dabei wurden zwei Fraktionen herausgeschnitten.
Fraktion 1 : 700 mg (2 mmol = 9.3%) hellgelbes Öl
Das NMR-Spektrum zeigte folgende Zusammensetzung :
44% Dibromverbindung 3sd
56% Dibromverbindung 3sc
Fraktion 2 : 3.75g (13.5 mmol = 64%) gelbes Öl
Das NMR-Spektrum zeigte folgende Zusammensetzung :
95% Monobromverbindung 3sa
5% Monobromverbindung 3sb
Die Fraktionen 1 und 2 wurden jeweils erneut in einer Säule (Länge 60 cm, Durchmesser 3 cm) an Kieselgel der Firma Woelm (0.063-0.2 mm) aufgetrennt.
Fraktion 1 : Laufmittel Cyclohexan/Essigester 100:7
Es wurden folgende Rohausbeuten erhalten :
0.28g (3.7%) Dibromverbindung 3sd
0.25g (3.2%) Dibromverbindung 3sc
Fraktion 2 : Laufmittel Cyclohexan/Essigester 100:5
Aus 3.2g der Fraktion 2 wurden folgende Rohausbeuten erhalten :
1.5g (47% bezogen auf 3s) Monobromverbindung 3sa
0.1g (2% bezogen auf 3s) Monobromverbindung 3sb
1.2g (37% bezogen auf 3s) Gemisch von 3sa und 3sb

Isolierte Verbindungen

2-(1'-Bromäthyl)-4-methylthiazol-5-carbonsäureäthylester (3sa)

Rohausbeute : 1.5g (47%) gelbliches Öl. Ein analysenreines Produkt wurde durch langsame Kugelrohrdestillation bei 85°C /0.1 Torr erhalten.

IR (CCl_4) : 1521

^{1}H-NMR : δ = 1.35 (t, 3H, J = 7 Hz, $CH_2\underline{CH_3}$), δ = 2.09 (d, 3H, J = 7 Hz, $CHBr\underline{CH_3}$), δ = 2.65 (s, 3H, 4-CH_3), δ = 4.27 (q, 2H, J = 7 Hz, $\underline{CH_2}CH_3$), δ= 5.22 (q, 1H, J = 7 Hz, CH)

MS : e/m (%) 279 (1.5,M^+), 277 (1.7,M^+), 234 (4), 232 (4), 198 (100), 170 (76), 154 (2), 153 (7), 152 (3), 126 (5), 125 (4), 72 (6), 71 (20)

$C_9H_{12}BrNO_2S$ (278.19)

Ber. C 38.85 H 4.36 Br 28.72 N 5.04 S 11.52

Gef. C 39.04 H 4.24 Br 28.85 N 5.14 S 11.36

2-Äthyl-4-brommethylthiazol-5-carbonsäureäthylester (3sb)

Rohausbeute : 0.1g (2%) hellgelbes Öl. Die Analysenprobe wurde durch Kugelrohrdestillation bei 95°C/0.1 Torr gewonnen.

IR (CCl_4) : 1472, 1531

^{1}H-NMR (geringe Konzentration) : δ = 1.38 (t, J = 7 Hz, $OCH_2\underline{CH_3}$) und δ = 1.42 (t, J = 7.5 Hz, 2-$CH_2\underline{CH_3}$) zusammen 6H, δ = 2.98 (q, 2H, J = 7.5 Hz, 2-$\underline{CH_2}CH_3$), δ = 4.32 (q, 2H, J = 7 Hz, $O\underline{CH_2}CH_3$), δ = 4.81 (s, 2H, CH_2Br)

MS : e/m (%) 279 (5.7,M^+), 277 (5.7,M^+), 234 (3), 232 (3), 206 (0.7), 204 (0.9), 198 (77), 170 (100), 154 (3), 153 (2), 143 (2), 142 (15)

$C_9H_{12}BrNO_2S$ (278.19)

Ber. C 38.85 H 4.36 N 5.04

Gef. C 40.80 H 4.44 N 4.41

2-(1'-Bromäthyl)-4-brommethylthiazol-5-carbonsäureäthylester (3sc)

Rohausbeute : 0.25g (3.2). Die Analysenprobe wurde durch Kugelrohrdestillation bei 120-140°C/0.1 Torr als fast farbloses Öl gewonnen.

IR (CCl_4) : 1480, 1526

^{1}H-NMR (60 MHz, geringe Konzentration) : δ = 1.41 (t, 3H, J = 7.3 Hz, $CH_2\underline{CH_3}$), δ = 2.16 (d, 3H, J = 7 Hz, $CHBr\underline{CH_3}$),

δ = 4.41 (q, 2H, J = 7.3 Hz, $\underline{CH_2}CH_3$), δ = 4.89 (s, 2H, CH_2Br), δ = 5.36 (q, 1H, J = 7 Hz, CH)

MS : e/m (%) 359 (1.9,M^+), 357 (3.7,M^+), 355 (1.9,M^+), 314 (2.6), 312 (5.5), 310 (2.5), 278 (100), 276 (96), 250 (27), 248 (26), 198 (7), 197 (7), 196 (3.6), 169 (53), 168 (47), 125 (13), 70 (26)

$C_9H_{11}Br_2NO_2S$ (357.09)

Ber. C 30.37 H 3.11 N 3.92

Gef. C 31.18 H 3.08 N 3.67

Gef. C 30.70 H 3.09 N 3.33

2-(1'.1'-Dibromäthyl)-4-methylthiazol-5-carbonsäureäthylester (3sd)

Rohausbeute : 0.28g (3.7%) gelbliches Öl

Analysenprobe : Farblose Kristalle, Schmp. 32-37°C (Isopentan)

^{1}H-NMR (60 MHz, Konzentration nicht bestimmt) : δ = 1.36 (t, J = 7.2 Hz, $CH_2\underline{CH_3}$), δ = 2.69 (s, 3H, 4-CH_3), δ = 2.95 (s, 3H, CBr_2CH_3), δ = 4.35 (q, J = 7.2 Hz, $\underline{CH_2}CH_3$)

MS : e/m (%) 359 (0.5,M^+), 357 (1.0,M^+), 355 (0.5,M^+), 314 (2.7), 312 (5.4), 310 (2.7), 278 (100), 276 (98), 250 (51), 248 (49), 233 (4), 231 (4), 206 (2), 204 (2), 169 (22), 168 (26), 152 (1), 125 (2), 124 (6), 71 (11)

$C_9H_{11}Br_2NO_2S$ (357.09)

Ber. C 30.27 H 3.11 Br 44.76 N 3.92 S 8.98

Gef. C 30.56 H 3.14 Br 45.09 N 3.87 S 8.66

7.3.4 Umsetzung der 2-Äthylthiazole 3f, 3n und 3k mit NBS

Es wurden je 20 mmol der 2-Äthylthiazole 3f, 3n und 3k in je 40 ml CCl_4 zum Sieden erhitzt und mit einem Gemisch aus 3.6g (20 mmol) NBS und je 100 mg ABN und BPO versetzt. Bis zum Ende der Reaktion wurde unter Rückfluß gekocht, das Reaktionsgemisch auf 0°C gekühlt und das entstandene Succinimid abfiltriert. Das Filtrat wurde NMR-spektroskopisch untersucht.

Umsetzung von 2-Äthylthiazol (3f) mit NBS

Ansatz : 2.3g 2-Äthylthiazol [93] (3f)

Reaktionsdauer : weniger als 0.5 h

Produktzusammensetzung :

keine Ausgangsverbindung 3f
88% 2-(1'-Bromäthyl)-thiazol (3fa)
12% 2-(1'.1'-Dibromäthyl)-thiazol (3fb)

Umsetzung von 2-Äthyl-4-methylthiazol (3n) mit NBS
Ansatz : 2.5g 2-Äthyl-4-methylthiazol [94] (3n)
Reaktionsdauer : weniger als 0.5 h
Produktzusammensetzung :
ca. 4% Ausgangsverbindung 3n
ca. 80% 2-(1'-Bromäthyl)-4-methylthiazol (3na)
ca. 2% 2-Äthyl-4-brommethylthiazol (3nb)
ca. 10% 2-(1'-Bromäthyl)-4-brommethylthiazol (3nc)
ca. 4% 2-(1'.1'-Dibromäthyl)-4-methylthiazol (3nd)

Umsetzung von 2-Äthyl-4-phenylthiazol (3k) mit NBS
Ansatz : 3.8g 2-Äthyl-4-phenylthiazol [8] (3k)
Reaktionsdauer : weniger als 20 min
Produktzusammensetzung :
ca. 10% Ausgangsverbindung 3k
ca. 84% 2-(1'-Bromäthyl)-4-phenylthiazol (3ka)
ca. 6% 2-(1'.1'-Dibromäthyl)-4-phenylthiazol (3kb)

7.4 Umsetzung von 4-Hydroxy-2-methyl-2-thiazolin (8e) mit NBS

7.2g (40 mmol) NBS in 30 ml CCl_4 wurden in einem 100-ml-Dreihalskolben vorgelegt. Von einer Lösung aus 2.34g (20 mmol) 8e in 55 ml CCl_4 wurde bei einer Ausgangstemperatur von 19°C im Laufe von 1 h langsam unter heftigem Rühren 45 ml zugetropft. Dabei stieg die Temperatur unter Orangefärbung der Lösung auf 28.5°C an. Es wurde von dem klebrigen Rückstand dekantiert und das CCl_4 bei 20-40°C Badtempertur am Rotationsverdampfer abgezogen. Es hinterblieben 1.75g gelbes Öl, das sich rasch dunkel verfärbte. Es wurde in einem Gemisch aus Benzol und Äthanol (100:3) aufgenommen und in einer Säule (Länge 150 cm, Durchmesser 3 cm) an Silicagel (0.15-0.30 mm) mit dem Laufmittel Benzol/Äthanol 100:3 getrennt. Von den 4 im DC unterscheidbaren Substanzen, die sich im Eluat vorfanden, stellte nur eine eine eigene

Fraktion dar (nach 860-1030 ml) und konnte isoliert werden.

2-Tribrommethylthiazol (18)

Nach Abziehen des Laufmittes hinterblieb eine dunkelbraune Substanz, die sich aus Pentan umkristallisieren ließ.

Analysenprobe : farblose Nädelchen, Schmp. 54-55°C (Pentan)

^{1}H-NMR (CCl_4, 60 MHz) : δ = 7.53 (d, 1H, J = 3 Hz, 5-H), δ = 7.93 (d, 1H, J = 3 Hz, 4-H)

MS : e/m (%) 339 (0.4,M^+), 337 (1.4,M^+), 335 (1.2,M^+), 333 (0.4,M^+), 258 (52), 256 (100), 254 (50), 231 (3), 229 (6), 227 (4), 214 (3), 212 (6), 210 (3), 177 (9), 175 (8), 151 (6), 149 (6), 132 (8), 130 (8), 125 (11), 123 (11), 96 (16), 58 (47), 57 (19)

$C_4H_2Br_3NS$ (335.86)

Ber.	C 14.30	H 0.60	Br 62.2	N 4.17
Gef.	C 14.42	H 0.60	Br 63.4	N 4.25

7.5 Darstellung von Vinylthiazolcarbonsäureäthylestern

Die Vinylverbindungen wurden aus den Yliden der entsprechenden Phosphoniumsalze nach WITTIG [69] durch Umsetzung mit trockenem Formaldehydgas gewonnen.

Allgemeine Arbeitsvorschrift

Die Reaktionen wurden unter bestmöglichem Wasserausschluß durchgeführt. Die Apparaturteile wurden vor Gebrauch bei 150°C im Trockenschrank ausgeheizt, rasch zusammengefügt und unter Durchleiten eines trockenen N_2-Stromes zur Abkühlung gebracht.

Darstellung wasserfreien Äthanols [1]

75 ml käuflichen absoluten Äthanols wurden mit 7.5g Mg und 1.5 ml CCl_4 am Rückfluß gekocht. Nach 1 h wurden 1.5 l Äthanol hinzugefügt, 7 h am Rückfluß gekocht und der Alkohol über eine 30 cm-Vigreux-Kolonne mit einer Tropfgeschwindigkeit von 1 Tropfen pro s destilliert. Das so vorgetrocknete Äthanol wurde durch eine 2 m lange Säule (Durchmesser 2 cm) geschickt, die mit Molekularsieb MERCK 3Å gefüllt war. Die Durchlaufgeschwindigkeit betrug 250 ml/h. Die Herstellerfirma garantiert bei dieser Behandlung einen Wassergehalt

unter 0.003%.

Darstellung von wasserfreiem Formaldehyd [95-97]

120g (4 mol) Paraformaldehyd wurden mit aqua dest. auf 300 ml aufgefüllt und 8 h am Rückfluß gekocht. Die trübe Lösung wurde durch einen Heißwassertrichter gefiltert, auf 0°C gekühlt und mit 9g (ca. 0.15 mol) KOH-Plätzchen versetzt. Nach 2 h Rühren wurde der schneeweiße Niederschlag abgesaugt und über P_2O_5 getrocknet. Ausbeute : 75g (2.5 mol = 62.5%) α-Polyoxymethylen [97]. Aus dem trockenen α-Polyoxymethylen wurde in Abwandlung der Methode von WALKER [96] die jeweils benötigte Menge wasserfreies Formaldehydgas durch Frhitzen auf 140-150°C (Ölbad) im trockenen N_2-Strom gewonnen. Es wurde kein flüssiger Formaldehyd abgefangen, sondern das Formaldehydgas im N_2-Strom direkt in die Reaktionslösung eingeleitet. Dabei wurden die Glasteile, durch die das Gas geleitet wurde, mit Hilfe eines elektrischen Heizbandes auf ca. 150°C erwärmt.

Reaktionen

In 30 ml des getrockneten Äthanols wurden 4.08g (8 mmol) Phosphoniumsalz aufgeschlämmt und mit einer $NaOC_2H_5$-Lösung versetzt, die aus 184 mg (8 mmol) Na und 40 ml Äthanol hergestellt worden war. Es entstand jeweils sofort eine klare, tieforangefarbene Lösung des entsprechenden Ylids. Nach kurzem Durchleiten des CH_2O-haltigen N_2-Stromes entfärbte sich die Lösung weitgehend. Das Äthanol wurde am Rotationsverdampfer abgezogen, der entstandene Niederschlag über eine G2-Fritte abgesaugt und das Filtrat dünnschichtchromatographisch untersucht.

Aufarbeitung

Das entstandene Substanzgemisch wurde jeweils in einer Säule (Länge 150 cm, Durchmesser 3 cm) an Kieselgel (0.15-0.30 mm) mit dem Laufmittel Benzol/Äthanol 100:4 getrennt.

Isolierte Verbindungen

2-Vinylthiazol-4-carbonsäureäthylester (3bh)

Ausgangssubstanz : Phosphoniumsalz 3bg

Säulentrennung : Reine Vinylverbindung 3bh wurde aus der Fraktion mit 1540-1680 ml Elutionsmittel gewonnen. Das

Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand im Laufe von 4 h bei 50°C/0.1 Torr einer Kugelrohrdestillation unterworfen. Es entstand ein farbloses Öl.
Ausbeute : 0.63g (3.4 mmol = 43%)
IR (Film) : s. Tabelle 16a
^{1}H-NMR : δ = 1.41 (t, 3H, J = 7 Hz, CH_3), δ = 4.34 (q, 2H, J = 7 Hz, $\underline{CH_2}CH_3$), δ = 5.57 (d, 1H, J = 11 Hz, cis-H), δ = 6.07 (d, 1H, J = 17.5 Hz, trans-H), δ = 6.90 (q, 1H, J = 11 Hz, J = 17.5 Hz, α-H), δ = 7.97 (s, 1H, 5-H)
MS : e/m (%) 183 (50,M^+), 155 (8), 139 (23), 138 (74), 111 (100), 110 (14), 85 (5), 84 (4), 83 (2), 58 (16), 57 (38)
$C_8H_9NO_2S$ (183.24)
Ber. C 52.43 H 4.96 N 7.65 S 17.50
Gef. C 52.29 H 4.94 N 7.52 S 17.21

4-Vinylthiazol-5-carbonsäureäthylester (3qh)
Ausgangssubstanz : Phosphoniumsalz 3qq
Säulentrennung : Reine Vinylverbindung 3qh wurde aus der Fraktion mit 1210-1830 ml Flutionsmittel gewonnen. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abgezogen und das hinterbliebene Öl bei 60-70°C/0.1 Torr einer Kugelrohrdestillation unterworfen. Es wurde ein farbloses Öl erhalten,das alsbald zu einem schneeweißen Festkörper erstarrte.
Ausbeute : 0.60g (3.3 mmol = 41%)
Schmp. 33.5-35.5°C
IR (Film) : s. Tabelle 16a
^{1}H-NMR : δ = 1.37 (t, 3H, J = 7 Hz, CH_3), δ = 4.32 (q, 2H, J = 7 Hz, $\underline{CH_2}CH_3$), δ = 5.59 (q, 1H, J = 11 Hz, J = 2.5 Hz, cis-H), δ = 6.40 (q, 1H, J = 17.5 Hz, J = 2.5 Hz, trans-H), δ = 7.52 (q, 1H, J = 11 Hz, J = 17.5 Hz, α-H), δ = 8.65 (s, 1H, 2-H)
MS : e/m (%) 183 (71,M^+), 155 (100), 154 (27), 139 (10), 138 (56), 111 (25), 110 (20), 85 (4), 84 (16), 83 (17), 58 (8), 57 (6)
$C_8H_9NO_2S$ (183.24)
Ber. C 52.43 H 4.96 N 7.65 S 17.50
Gef. C 52.16 H 4.94 N 7.57 S 17.40

4-Vinylthiazol-2-carbonsäureäthylester (3ph)

Ausgangssubstanz : Phosphoniumsalz 3pg

Säulentrennung : Reine Vinylverbindung wurde aus der Fraktion mit 1640-2020 ml Elutionsmittel erhalten. Das Lösungsmittel wurde bei heißem Wasserbad am Rotationsverdampfer abgezogen. Es hinterblieben ca. 900 mg (4.9 mmol = 61%) schwachgelbes Öl. Kugelrohrdestillation bei 85°C/0.15 Torr ergab ein farbloses Öl.

Ausbeute : 0.66g (3.5 mmol = 45%)

IR (Film) : s. Tabelle 16a

^{1}H-NMR (CCl_4) : δ = 1.45 (t, 3H, J = 7 Hz, CH_3), δ = 4.40 (q, 2H, J = 7 Hz, $\underline{CH_2}CH_3$), δ = 5.38 (d, 1H, J = 11 Hz, J = 2 Hz, cis-H), δ = 6.11 (d, 1H, J = 17.5 Hz, J = 2 Hz, trans-H), δ = 6.68 (d, 1H, J = 11 Hz, J = 17.5 Hz, α-H), δ = 7.25 (s, 1H, 5-H)

MS : e/m (%) 183 (40,M^+), 155 (4), 139 (11), 138 (22), 111 (96), 110 (24), 85 (6), 84 (44), 83 (23), 58 (100), 57 (10)

$C_8H_9NO_2S$ (183.24)

Ber. C 52.43 H 4.96 N 7.65 S 17.50

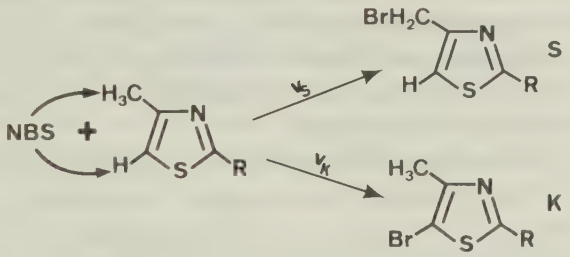
Gef. C 52.56 H 5.11 N 7.32 S 17.32

8 ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit gliedert sich in zwei Teile. Sie enthält Untersuchungen zur HANTZSCHen Thiazolsynthese und Untersuchungen zur NBS-Bromierung von Thiazolen. In beiden Fällen können jeweils zwei verschiedene Produkte entstehen.

Gleichung G1 : $A + B \xrightarrow{v_1} Z \xrightarrow{v_2} T$

Gleichung G2 :



Im Falle der HANTZSCHen Thiazolsynthese (Gl. 1) handelt es sich entweder um das Thiazol T oder eine Zwischenverbindung Z. Entscheidend ist hier das Verhältnis von Bildungsgeschwindigkeit v_1 zu Umsetzungsgeschwindigkeit v_2 des Zwischenproduktes Z.

Im Falle der NBS-Bromierung handelt es sich um das Seitenkettenbromierungsprodukt S oder das Kernbromierungsprodukt K. Hier entscheidet das Verhältnis der Reaktionsgeschwindigkeiten v_S/v_K über die Art des Reaktionsproduktes.

Ausgangspunkt der Überlegungen war der Gedanke, daß die Reaktionsgeschwindigkeiten der beteiligten Reaktionen jeweils abhängig von Substituenteneinflüssen sind. Wirken sich diese Einflüsse auf v_1 und v_2 bzw. v_S und v_K jeweils verschieden aus, so sollte durch die Substituenten der Ausgangsverbindungen auch die Art der Reaktionsprodukte beeinflußt werden. Das war bei den beiden hier untersuchten Reaktionstypen der Fall. Infolgedessen ließen sich aufgrund von Literaturdaten und eigenen Versuchsergebnissen Regeln ableiten, mit welchen Substituenten welche Reaktionsprodukte zu erwarten sind.

1 Bei der HANTZSCHen Thiazolsynthese gestatten diese Regeln

für die gegebenen Reaktionsbedingungen die Voraussage, ob mit dem jeweils betrachteten α-Halogenketon bzw. Thioamid

- überhaupt eine Reaktion zu erwarten ist,
- das Abfangen eines 4-Hydroxy-2-thiazolinhydrohalogenids 5 als Zwischenprodukt möglich ist,
- mit dem Entstehen eines Thiazoliumsalzes 6 zu rechnen ist.

Außerdem ließen sich Regeln ableiten, welche Substituenten die 4-Hydroxythiazolinhydrohalogenide 5 bzw. die entsprechenden Basen 8 stabilisieren (siehe "Gesamtübersicht" in 2.5).
Hiermit ist ein brauchbares Hilfsmittel zur Syntheseplanung von Thiazolen entwickelt worden.
Von den im Zuge dieser Untersuchungen gewonnenen Verbindungen wurden 25 hier erstmals analysenrein dargestellt.
Ferner wurde am Beispiel der NBS-Bromierung (Kap. 6) gezeigt, daß die 4-Hydroxythiazoline 8 anderen Substitutionsreaktionen gegenüber zugänglich sind als die entsprechenden Thiazole 3 und somit - da die 4-Hydroxythiazoline 8 leicht in Thiazole überführbar sind - ihr präparativer Nutzen für die Thiazolchemie weit über ihre Bedeutung als Zwischenprodukte der Synthese hinausgeht.

2 Bei der NBS-Bromierung von Thiazolen ist eine Voraussage möglich geworden, ob mit einem bestimmten Substituenten

- überhaupt eine Reaktion,
- nur Bromierung des Kerns,
- nur Bromierung der Seitenkette oder
- je nach Versuchsbedingungen überwiegend Seitenketten- oder überwiegend Kernbromierung

zu erwarten ist (siehe Regeln in 3.3.2).
Diese Regeln konnten an einer Vielzahl von Beispielen bestätigt werden.
Die Substanzklasse der Bromalkylthiazole war bisher schwer zugänglich, ist aber für "pharmazeutische Synthesen" von großem Interesse. Es wurde in vorliegender Arbeit gezeigt, daß nunmehr die NBS-Bromierung einen bequemen und schnellen Weg zu

einer Vielzahl dieser Verbindungen darstellt. Über 20 der bromierten Verbindungen wurden isoliert und charakterisiert.

Die Bedeutung des neuen Planungsinstrumentes für die Polymerenchemie wird am Beispiel der Vinylthiazole gezeigt. 6 der Brommethylthiazole werden zu Phosphoniumsalzen umgesetzt. Deren Überführbarkeit in Vinylverbindungen mit Hilfe der WITTIG-Reaktion wird an drei Beispielen gezeigt.

In vorliegender Arbeit wird also am Beispiel von zwei Reaktionstypen gezeigt, daß theoretische Überlegungen nicht nur zur Deutung von experimentellen Befunden dienen können, sondern sich heute schon in dem Stadium befinden, daß sie zur Erleichterung sinnvoller Syntheseplanung einsetzbar sind.

Von einer Reihe weiterer Ergebnisse, die im Zuge der Untersuchungen gewonnen wurden, seien einige hier hervorgehoben.

1. Mit Hilfe von NMR-Untersuchungen über die Temperatur- und Lösungsmittelabhängigkeit des Isomerenverhältnisses bei dem 4-Hydroxy-2-thiazolin 8u (2.4.3) gelang erstmals der Nachweis der Cyclo-Oxo-Tautomerie und damit des Auftretens der offenkettigen Form bei den 4-Hydroxy-2-thiazolin-Basen 8 (vergl. 2.1). Diese Form war lange Zeit [10-14] als selbstverständlich angenommen worden; NMR-spektroskopisch wurde aber bisher bei allen Vertretern des Verbindungstyps 8 nur die cyclische Form gefunden [5,17-22] - im Gegensatz zu den Ergebnissen bei polycyclischen [98-100] und anderen N-substituierten Verbindungen[220,101].

2. NBS-Bromierung von Alkylthiazolen mit freier Position im Kern führte laut Literatur stets zu Kernbromierung. In vorliegender Arbeit werden zahlreiche NBS-Seitenkettenbromierungen beschrieben, bei denen freie Kernpositionen unbromiert bleiben. Dabei gelingt in einigen Fällen sogar die Tribromierung der Seitenkette, ohne daß der Kern angegriffen wird.

3. Es wurden erstmals Vertreter der α-Bromäthyl-thiazole, der 2-Dibrommethyl-thiazole und der Tribrommethyl-thiazole isoliert und charakterisiert.

4. Es wurden Methoden zur Trennung der Mono-, Di- und Tri-

bromderivate sowie der isomeren Bromierungsprodukte entwickelt.

5. Die Strukturen der dargestellten Verbindungen konnten spektroskopisch gesichert werden. Während die IR-Spektren unergibig waren, gaben die Molpeakintensitäten der MS-Spektren erste Hinweise auf Kern- oder Seitenkettenbromierungsprodukte (vergl. Tabelle 8). Eindeutige Strukturbeweise liefern die ^{1}H-NMR-Spektren (vergl. Tabellen 9-11).

6. Eine vergleichende Interpretation der ^{1}H-NMR-Spektren führte zum Auffinden von Regelmäßigkeiten, die zur Lösung von Strukturproblemen nützlich sein können (vergl. Tabelle 12). Es wurde gezeigt, daß auffällige Abweichungen auch Hinweise auf präparative Konsequenzen geben können (vergl. Tabelle 13).

7. Die bisher in der Literatur nicht beschriebenen Vinylthiazolcarbonsäureester scheinen thermisch polymerisierbar zu sein (5.2).

9 LITERATURVERZEICHNIS

1) J. MITTNER
Diplomarbeit, Freie Universität Berlin, 1969

2) D.S. TARBELL, H.D. HIRSCHLER und R.R. CARLIN
J. Am. Chem. Soc. 72, 3138 (1950)

3) R.P. KURKJY und E.V. BROWN
J. Am. Chem. Soc. 74, 6260 (1952)

4) B.M. MIKHAILOV und V.P. BRONOVITSKAYA
J. Gen. Chem. USSR 27, 799 (1957)

5) C. ROUSSEL, A. BABADJAMIAN, M. CHANON und J. METZGER
Bull. Soc. Chim. Fr. 1971, 1087

6) A. HANTZSCH
Justus Liebigs Ann. Chem. 250, 257, 281 (1889)

7) R.C. ELDERFIELD
Heterocyclic Compounds Vol. 5, 1. Aufl., S. 496 ff.,
Wiley, New York 1957

8) G. VERNIN, J.P. AUNE, H.J.M. DOU und J. METZGER
Bull. Soc. Chim. Fr. 1967, 4523

9) M. STEUDE
Justus Liebigs Ann. Chem. 261, 22 (1891)

10) F.E. HOOPER und T.B. JOHNSON
J. Am. Chem. Soc. 56, 470 (1934)

11) A.R. TODD, F. BERGEL und K. KARIMULLAH
Ber. Dtsch. Chem. Ges. B 69, 217 (1936)

12) E.H. HUNTRESS und K. PFISTER
J. Am. Chem. Soc. 65, 1667 (1943)

13) A. SCHÖBERL und M. STOCK
Ber. Dtsch. Chem. Ges. 73, 1240 (1940)

14) H. BEYER und W. LÄSSIG
Chem. Ber. 84, 463 (1951)

15) S. YOSHIDA
Yakugaku Zasshi 75, 767 (1955)
C. A. 49, 14001 d (1955)

16) M. CHANON und J. METZGER
Bull. Soc. Chim. Fr. 1968, 2842

17) A. BABADJAMIAN, M. CHANON und J. METZGER
C. R. Acad. Sci. Ser. C 267, 918 (1968)

18) K. ARAKAWA, T. MIYASAKA und H. OHTSUKA
Chem. Pharm. Bull. 20, 1041 (1972)

19) I. SIMITI, M. COMAN und I. SCHWARTZ
Rev. Roum. Chim. 18, 685 (1973)

20) A. BABADJAMIAN, J. METZGER und M. CHANON
J. Heterocycl. Chem. 12, 643 (1975)

21) P. CHAUVIN, J. MOREL und P. PASTOUR
Bull. Soc. Chim. Fr. 1974, 2079

22) H. BAGANZ und J. RÜGER
Chem. Ber. 101, 3872 (1968)

23) B. S. DRACH, I.Y. DOLGUSHINA und A.V. KIRSANOV
Zh. Org. Khim. 9, 414 (1973)

24) N. KREUTZKAMP, H. MEERWEIN und R. STROH in
Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller),
4. Aufl., Bd. V/4, S. 697, Thieme, Stuttgart 1960

25) H. G. O. BECKER
Einführung in die Elektronentheorie organisch-chemischer Reaktionen, 3. Aufl., a) S. 169
b) S. 120
c) S. 185
d) S. 156
VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1974

26) Organikum
9. Auflage, S. 201, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1970

27) H. G. O. BECKER
Wie 25), S. 209

28) Wie 26), a) S. 343
b) S. 189
c) S. 328

29) H. SCHMID und P. KARRER
Helv. Chim. Acta 29, 573 (1946)

30) K. ZIEGLER, A. SPÄTH, E. SCHAAF, W. SCHUMANN und E. WINKELMANN
Justus Liebigs Ann. Chem. 551, 80 (1942)

31) L. HORNER und E. H. WINKELMANN
Angew. Chem. 71, 364 (1959)

32) N.P. BUU-HOI
Justus Liebigs Ann. Chem. 556, 1 (1944)

33) C. WALLING, A.L. RIEGER und D.D. TANNER
J. Am. Chem. Soc. 85, 3129 (1963)

34) G.A. RUSSELL und C. DE BOER
J. Am. Chem. Soc. 85, 3136 (1963)

35) G.A. RUSSELL und K.M. DESMOND
J. Am. Chem. Soc. 85, 3139 (1963)

36) G.A. RUSSELL
J. Org. Chem. 23, 1407 (1958)

37) R.E. PEARSON und J.C. MARTIN
J. Am. Chem. Soc. 85, 3142 (1963)

38) H.C. BROWN und Y. OKAMOTO
J. Am. Chem. Soc. 80, 4979 (1958)

39) D.S. NOYCE und S.A. FIKE
J. Org. Chem. 38, 3318 (1973)

40) D.S. NOYCE und S.A.FIKE
J. Org. Chem. 38, 3321 (1973)

41) L.M. STOCK und H.C. BROWN in
Advances in Physical Organic Chemistry, Bd. 1, S. 35
Academic Press, London und New York 1963

42) M.L. POUTSMA in
Free Radicals, Bd. 1, S. 211, Wiley, New York 1973

43) E.G. KLEINSCHMIDT und H. BRÄUNIGER
Pharmazie 24, 140 (1969)

44) J.P. KUTNEY, W. GRETNEY, T. TABATA und M. FARANK
Can. J. Chem. 42, 698 (1964)

45) D.S. NOYCE und S.A. FIKE
J. Org. Chem. 38, 3316 (1973)

46) R. GOMPPER und H. RÜHLE
Justus Liebigs Ann. Chem. 626, 83 (1959)

47) C. A. 46, 5583e (1952)

48) K. TAKEDA und H. MINATO
Yakugaku Zasshi 71, 1242 (1951)

49) F. OCHIAI und H. NAGASAWA
Yakugaku Zasshi 59, 471 (1939)
C. A. 34, 102^2 (1940)

50) E. OCHIAI und F. NAGASAWA
Ber. Dtsch. Chem. Ges. B 72, 1470 (1939)

51) K. TAKEDA, H. MINATO, E. SAKAMOTO und K. SHINMOMI
Yakugaku Zasshi 67, 193 (1947)
C. A. 45, 9036i (1951)

52) E.R. BUCHMANN und H. SARGENT
J. Am. Chem. Soc. 67, 400 (1945)

53) H.J. DAUBEN und L.L. McCOY
J. Am. Chem. Soc. 81, 4863 (1959)

54) J.F. OLIN und T.B. JOHNSON
J. Am. Chem. Soc. 53, 1470 (1931)

55) R. DAHLBOM
Acta Chem. Scand. 7, 885 (1953)

56) F. ASINGER, M. THIEL und K. GEWALD
Justus Liebigs Ann. Chem. 639, 133 (1961)

57) R. GOMPPER und H. RÜHLE
Justus Liebigs Ann. Chem. 626, 92 (1959)

58) J.P. WIBAULT und H.F. JANSEN
Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 53, 77 (1934)

59) R.A. BARNES in
Pyridine and Its Derivatives, Bd. 1, S. 43,
Interscience Publishers, New York 1961

60) A. SILBERG, I. SIMITI und H. MANTSCH
Chem. Ber. 94, 2887 (1961)

61) F.E. HOOPER und T.B. JOHNSON
J. Am. Chem. Soc. 56, 484 (1934)

62) R.G. JONES, E.C. KORNFELD und K.C. McLAUGHLIN
J. Am. Chem. Soc. 72, 4526 (1950)

63) D.J. BROWN, A.H. COOK und I. HEILBRON
J. Chem. Soc. 1949, S 107, S 111

64) F. LIPMAN und G. PERLEMANN
J. Am. Chem. Soc. 60, 2574 (1938)

65) P. KARRER, W. GRAF und J. SCHUKRI
Helv. Chim. Acta 28, 315 (1945)

66) E.H. WINKELMANN
Dissertation, Univ. Mainz, 1957

67) M.P.V. MIJOVIC und J. WALKER
J. Chem. Soc. 1961, 3381

68) E.J. VINCENT, R. PHAN-TAN-LUU, J. METZGER und J.M. SURZUR
Bull. Soc. Chim. Fr. 1966, 3524

69) G. WITTIG und U. SCHOELLKOPF
Chem. Ber. 87, 1318 (1954)

70) U. SCHOELLKOPF
Angew. Chem. 71, 260 (1959)

71) D.H. WILLIAMS und J. FLEMING
Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, 2. Aufl., S. 54, Thieme, Stuttgart 1971

72) S. GABRIEL
Chem. Ber. 49, 1115 (1916)

73) M.O. KOLOSOVA und O.N. GEIN
Med. Promst. SSSR 19, 14 (1965)
C.A. 64, 5074h (1966)

74) H. ERLENMEYER und C.J. MOREL
Helv. Chim. Acta 28, 362 (1945)

75) E.R.H. JONES, F.A. ROBINSON und M.N. STRACHAN
J. Chem. Soc. 1946, 87

76) H. ERLENMEYER, O.WEBER, P. SCHMIDT, G. KÜNG, C. ZINSSTAG und B. PRIJS
Helv. Chim. Acta 31, 1142 (1948)

77) W. R. BOON
J. Chem. Soc. 1945, 601

78) J.F. OLIN und T.B. JOHNSON
Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 50, 74 (1931)

79) K. KINDLER
Justus Liebigs Ann. Chem. 431, 204 (1923)

80) Organikum
8. Aufl., S. 467, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1968

81) A. HANTZSCH
Justus Liebigs Ann. Chem. 250, 257 (1889)

82) R. HANDLEY, E.F.G. HERINGTON, M. AZZARO und J. METZGER
Bull. Soc. Chim. Fr. 1963, 1904

83) R.P. KURKJY und E.V. BROWN
J. Am. Chem. Soc. 74, 5778 (1952)

84) H. SCHENKEL, E. MARBET und H. ERLENMEYER
Helv. Chim. Acta 27, 1437 (1944)

85) W. WISLICENUS
Ber. Dtsch. Chem. Ges. 43, 3528 (1910)

86) G.W. HOLTON, G. PARKER und A. ROBERTSON
J. Chem. Soc. 1949, 2049

87) C.R. HARINGTON und R.C.G. MOGGRIDGE
J. Chem. Soc. 1939, 443

88) H.T. CLARKE und S. GURIN
J. Am. Chem. Soc. 57, 1876 (1935)

89) E. OCHIAI, T. KAKUDA, I. NAKAYAMA und G. MASUDA
Yakugaku Zasshi 59, 462 (1939)
C. A., 34, 101^{7} (1940)

90) H. BREDERECK, R. GOMPPER und F. REICH
Chem. Ber. 93, 1389 (1960)

91) B.S. KULKARNI, B.S. FERNANDEZ, M.R. PATEL,
R.A. BELLARE und C.V. DELIVALA
J. Pharm. Sci. 58, 852 (1969)

92) M. ROBBA und Y. LE GUEN
Bull. Soc. Chim. Fr. 1969, 1762

93) R. COTTET, R. GALLO und J. METZGER
Bull. Soc. Chim. Fr. 1967, 4499

94) A. BABADJAMIAN und J. METZGER
Bull. Soc. Chim. Fr. 1968, 4878

95) F. AUERBACH und W. PLUEDDEMANN
Chem. Zentralbl. 1914, 956

96) F. WALKER
J. Am. Chem. Soc. 55, 2821 (1933)

97) H. STAUDINGER, R. SIGNER und D. SCHWEITZER
Ber. Dtsch. Chem. Ges. B 64, 398 (1931)

98) H. ALPER
J. Chem. Soc. D 1970, 383

99) H. ALPER und A.E. ALPER
J. Chem. Educ. 47, 3 (1970)

100) H. SINGH und S. SINGH
Tetrahedron Lett. 1970, 585

101) R.S. EGAN, J. TADANIER, D.L. GARMAISE und A.P. GAUNCE
J. Org. Chem. 33, 4422 (1968)

L E B E N S L A U F

Name	Jürgen Mittner	
Geburt	14.10.40 in Marienburg/Westpr.	
Eltern	Alfred Mittner, Diplomhandelslehrer Hildegard Mittner, Gewerbeoberlehrerin	
Schule		
Grundschule	1947-1951	in Kiel/Schl.-Holstein
Gymnasium	1951-1960	Kieler Gelehrtenschule/Staatliches altsprachliches Gymnasium
Abitur	18.2.1960	
Bundeswehr	1960-1961	ABC-Abwehr in Plön/Holst.
Studium	1961-1963	Chemie an der Univ. Kiel
	1963-1966	Medizin an der FU Berlin (Inskription in Chemie)
	1966-1970	Chemie an der FU Berlin
	ab 1970	Medizin an der FU Berlin
Vorphysikum	25.4,64	Note : gut
Physikum	21.10.65	Note : gut
Vordiplom	10.5.66	Note : sehr gut
Diplom	31.10.69	Note : mit Auszeichnung
Diplomarbeit		"Über die Darstellung von 2-Vinylthiazol-4-carbonsäureestern" bei Prof. Dr. G. Manecke unter Anleitung von Dr. B. Krieg
Dissertation	1.10.70	Beginn der vorliegenden Arbeit
Stipendium	1968-1969	Studienstiftung des deutschen Volkes
Beruf	ab 1.11.69	Teilzeitassistententätigkeiten
	1971-1976	Wissenschaftlicher Assistent (AH1) am Institut für Organische Chemie der FU Berlin